

Постменопаузальный остеопороз: препараты кальция в современной стратегии профилактики и лечения

Профессор Ю.Э. Доброхотова, д.м.н. М.З. Дугиева

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В лечении остеопороза за последние годы произошли существенные изменения, связанные как с созданием нового класса высокоэффективных средств, предотвращающих резорбцию кости, так и с запрещением к применению ранее широко назначавшихся лекарственных препаратов в связи с выявленными серьезными побочными эффектами. В статье также подробно рассматриваются этиологические (первичный остеопороз: постменопаузальный и сенильный; вторичный: развивающийся при длительном приеме глюкокортикоидов и т. д.) и патогенетические аспекты (в частности, дефицит половых гормонов, приводящий к ускорению процессов костного метаболизма с нарушением равновесия в сторону костной резорбции) остеопороза, применение антирезорбтивных препаратов, подавляющих костную резорбцию, действующих на остеокласт (бисфосфонаты, деносумаб, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, эстрогены), усиливающих костеобразование (фториды, анаболические стероиды, андрогены).

Неизменным в группе антиостеопоротических средств остается кальций, необходимость в котором еще более возрастает при применении антирезорбтивных препаратов. В связи с этим возникает необходимость в выборе комплексного препарата, который содержал бы достаточное количество кальция с высокой биодоступностью в комбинации с витамином D, а также жизненно важных микроэлементов, необходимых в пожилом возрасте. Одним из таких препаратов является Кальцемин Адванс.

Ключевые слова: остеопороз, постменопауза, кальций, витамин D, Кальцемин, деносумаб, перелом, остеопения, бисфосфонаты, остеобласт.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Дугиева М.З. Постменопаузальный остеопороз: препараты кальция в современной стратегии профилактики и лечения // РМЖ. 2017. № 15. С. 1135–1140.

ABSTRACT

Postmenopausal osteoporosis: calcium preparations in the modern prevention and treatment strategy

Dobrokhotova Yu.E., Dugieva M.Z.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

In the treatment of osteoporosis, there have been significant changes in recent years, related both to the creation of a new class of highly effective agents that prevent bone resorption, and to the prohibition of the use of previously widely prescribed drugs in connection with the revealed serious side effects. The article also discusses in detail etiological (primary osteoporosis: postmenopausal and senile, secondary: developing with long-term administration of glucocorticoids, etc.) and pathogenetic aspects (in particular, the deficiency of sex hormones, which leads to acceleration of bone metabolism processes with imbalance towards the bone resorption) of osteoporosis, the use of anti-resorption drugs that inhibit bone resorption acting on osteoclast (bisphosphonates, denosumab, selective modulators of estrogen receptors, estrogens), enhancing bone formation (fluorides, anabolic steroids, androgens). The unchanged preparation in the group of anti-osteoporotic remedies is calcium, the need for which is even greater with the use of antiresorptive drugs. In this regard, there is a need to select a complex preparation that contains a sufficient amount of calcium with high bioavailability in combination with vitamin D, as well as vital microelements needed in old age. One of these drugs is Calcemin Advance.

Key words: osteoporosis, postmenopause, calcium, vitamin D, Calcemin, denosumab, fracture, osteopenia, bisphosphonates, osteoblast.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Dugieva M.Z. Postmenopausal osteoporosis: calcium preparations in the modern prevention and treatment strategy // RMJ. 2017. № 15. P. 1135–1140.

Остеопороз (ОП) – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме. В основном происходят переломы тел позвонков, шейки бедренной кости, проксимального отдела плечевой кости или других локализаций. Большинство пациентов, страдающих ОП, – женщины в постменопаузе.

В настоящее время ОП является одной из главных причин инвалидности, снижения качества жизни и преждевременной смертности пожилых людей, становясь глобальной мировой проблемой. В США ОП находится в ряду эпидемических заболеваний, затрагивая более 20 млн людей. В нашей стране этим заболеванием страдают более 30% женщин в возрасте 50 лет (1 случай на 3 женщины), при этом в среднем 24% из них перенесли по крайней мере 1 перелом [1].

Летальность вследствие осложнений, обусловленных остеопоротическими переломами, в популяции женщин европеоидной расы старше 50 лет составляет 2,8%, что соответствует показателю летальности от рака молочной железы (РМЖ). При этом риск перелома бедра равен суммарному риску РМЖ, рака матки и рака яичников [2].

Этиология

Выделяют два основных типа ОП – первичный (постменопаузальный и сенильный) и вторичный, развивающийся как следствие другого патологического процесса (например, при длительном приеме глюкокортикоидов и др.). В патогенезе постменопаузального ОП основное значение приобретают дефицит эстрогенов и связанная с этим ускоренная потеря костной массы, поэтому женщины в 2 раза чаще, чем мужчины, страдают ОП. Основными причинами развития сенильного ОП яв-

ляются снижение потребления кальция, нарушение его всасывания в кишечнике и дефицит витамина D, следствием чего являются вторичный гиперпаратиреоз и ускорение костного ремоделирования. Постменопаузальный ОП есть результат возрастного дефицита эстрогенов. За первые 15 лет менопаузы может наблюдаться до 75% и более потери костной ткани. Быстрее всего на дефицит эстрогенов реагирует метаболически активная трабекулярная кость тел позвонков, которая начинает значительно уменьшаться еще в перименопаузе. Потеря же костной ткани лучевой кости начинается на втором году после менопаузы. Чем ниже уровень эстрогенов, тем быстрее происходит утрата костной массы. Женщины с низкой массой ткани костей в перименопаузе и ускоренной ее потерей в менопаузе имеют самый высокий риск переломов. Потеря костной массы у женщин в возрасте от 50 до 64 лет может составлять до 22%. В группу риска также попадают женщины, принимающие препараты, блокирующие синтез эстрогенов в яичниках, а также перенесшие овариэктомию. У последних потеря костной массы увеличивается вдвое.

Патогенетические механизмы потери костной массы

В патогенезе постменопаузального ОП ведущим фактором является дефицит половых гормонов, что приводит к ускорению процессов костного метаболизма с нарушением равновесия в сторону костной резорбции [3, 4]. Половые гормоны влияют на костную ткань посредством связывания со специфическими рецепторами на остеобластах, и губчатое вещество костной ткани является своеобразным органом-мишенью для половых гормонов. Процессы формирования и резорбции костной ткани связаны также и с влиянием ряда местных факторов, способных оказывать ингибирующее и стимулирующее воздействие на остеобласты и остеокласты. Так, пролиферацию, дифференцировку и общую активность остеобластов (синтез коллагена, образование костного матрикса) стимулируют трансформирующий ростовой фактор, инсулиноподобные факторы роста (соматомедины), альфамикроглобулин, остеопектин и другие факторы. Стимуляция пролиферации, дифференцировки и резорбтивной активности остеокластов осуществляют простагландины E2, интерлейкины-1 и -6, вазоактивный интестинальный пептид, интерферон, фактор некроза опухолей, лимфотоксина, макрофагальный колонизирующий фактор и др. [5].

Важную роль в понимании патогенеза ОП сыграло открытие цитокиновой системы RANK/RANKL/OPG. RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B) выделяется остеокластами и их частицами-предшественниками и активируется RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B Ligand). RANKL – сигнальный протеин, вырабатываемый остеобластами. Соединяясь с RANK, он вызывает дифференцировку и активацию остеокластов. Эндogenous ингибитором RANKL является OPG. Он регулирует баланс костного ремоделирования [6].

Изменение соотношения RANKL/OPG в сторону первого приводит к резорбции и потере костной ткани и, как следствие, развитию заболеваний костей.

До наступления менопаузы процессы резорбции и образования костной ткани сбалансированы. Уменьшение уровня эстрогенов во время менопаузы или после овариэктомии приводит к увеличению выработки RANKL, являющегося основным медиатором образования, функционирования и выживания остеокластов. Как следствие, повышается костная резорбция. Избыточная резорбция обуславливает потерю костной ткани, точнее, развитие ОП. Следовательно, ингибирование

RANKL улучшает состояние костной ткани при ОП.

Патогенез ОП также связан с нарушением структуры **коллагеновой сетки**. Коллагеновые фибриллы являются механической основой всех видов соединительной ткани, в частности, костной. Коллаген I типа образует наиважнейший компонент коллагеновой сети – протяженные фибриллы, которые минерализуются гидроксипатитом кальция и связывают ион кальция аминокислотными остатками. Взаимодействие кальция и коллагена зависит от активности ряда кофакторов (ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu и др.) и ферментов, регулирующих уровень внутриклеточного кальция. На биосинтез коллагена влияют Ca-зависимые белки.

Основные принципы профилактики и лечения

ОП – это хроническое заболевание, требующее длительного лечения. Основной задачей его лечения является нормализация процессов костного ремоделирования, т. е. подавление костной резорбции и стимуляция костеобразования, что приводит к улучшению качества кости и снижению частоты переломов. Костный обмен характеризуется сопряженностью, и при уменьшении костного разрушения снижается и костеобразование, а при увеличении костеобразования постепенно увеличивается костная резорбция. Это достигается посредством применения немедикаментозных (профилактических) и фармакологических методов (патогенетическая терапия).

Патогенетическая терапия ОП включает антирезорбтивные препараты, подавляющие костную резорбцию, действующие на остеокласт (бисфосфонаты, деносумаб, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, эстрогены), усиливающие костеобразование (фториды, анаболические стероиды, андрогены), а также лекарственные средства, оказывающие многостороннее действие на костную ткань (соли кальция, витамин D и его активные метаболиты и др.) [7, 8].

В настоящее время наиболее широко используемыми препаратами первой линии терапии постменопаузального ОП являются деносумаб и азотсодержащие бисфосфонаты. Механизмы действия деносумаба и бисфосфонатов существенно различаются.

Бисфосфонаты (БФ) – алендроновая кислота, ризендроновая кислота, ибандроновая кислота, золедроновая кислота. БФ встраиваются в костный матрикс в месте резорбции и влияют на функционирование активированных остеокластов, воздействуя главным образом на трабекулярную костную ткань. БФ представляют собой аналоги неорганических пирофосфатов, в которых атом кислорода заменен на атом углерода, что делает молекулу более стабильной. При костной резорбции остеокласт захватывает БФ, наиболее вероятно, вместе с кальцием и костным матриксом [9].

Вследствие этого останавливается модификация сигнальных белков, важных для нормальной функции остеокласта. Таким образом, ухудшается работа остеокласта, уменьшается резорбтивная поверхность, что в дальнейшем может приводить к апоптозу [10, 11]. Рекомендуются для повышения минеральной плотности костной ткани (МПК) у пациенток с постменопаузальным ОП.

Деносумаб. Моноклональное человеческое антитело к лиганду рецептора ядерного фактора каппа-бета (RANKL) [12]. Известно, что в основе развития ОП лежит избыточная продукция остеобластами RANKL. Связывая RANKL подобно OPG (osteoprotegerin), деносумаб предотвращает взаимодействие RANK с RANKL и уменьшает привлечение зрелых остеокластов. В результате снижаются дифферен-

цировка, активность и жизнеспособность остеокластов, и, как следствие, подавляется костная резорбция, увеличивается МПК во всех отделах скелета. В отличие от других антирезорбтивных препаратов БФ деносумаб уменьшает образование остеокластов, а не нарушает функцию зрелых клеток. Кроме того, будучи биологическим препаратом, деносумаб не накапливается в костной ткани и не оказывает отсроченного влияния с полным обратным развитием эффекта после отмены лечения [13, 14].

Доказано, что прогрессирование потери трабекулярной и кортикальной костной ткани связано с увеличением частоты переломов позвонков и бедра. Подавляя биохимические маркеры костного обмена и повышая МПК – трабекулярной и кортикальной, деносумаб эффективно предупреждает переломы у пациенток с постменопаузальным ОП, препятствует потере МПК и способствует ее повышению. Деносумаб может способствовать развитию гипокальциемии, поэтому важно компенсировать дефицит витамина D до начала лечения и обеспечить достаточное поступление кальция. В новых клинических рекомендациях Американской коллегии врачей (АСР) по лечению ОП женщинам с этим диагнозом рекомендовано в течение 5 лет получать один из трех основных БФ или биопрепарат деносумаб, при этом им не требуется мониторинг МПК [15].

Терипаратид и Абалопаратид (генно-инженерные фрагменты молекулы паратгормона (1-34ПТГ)) относятся к анаболической терапии ОП. Анаболическое действие на остеобласт проявляется повышением продолжительности жизни костеобразующих клеток, уменьшением их апоптоза, увеличением дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки по направлению к остеобласту и, таким образом, усилением костеобразования [16, 17]. Рекомендуется дополнительно использовать у пациентов с тяжелым ОП, с уже имеющимися переломами тел позвонков в анамнезе, у лиц с крайне высоким риском низкотравматических переломов, у пациентов с неэффективностью и/или непереносимостью предшествующей терапии.

Рекомендуется продолжать непрерывное лечение ОП таблетированными БФ 5 лет, внутривенными БФ – 3 года, максимальная изученная продолжительность непрерывной терапии БФ – 10 лет; максимально изученная продолжительность непрерывной терапии деносумабом – 10 лет; максимально разрешенная терапия терипаратидом – 24 мес. [18].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) рекомендована для профилактики ОП у женщин в возрасте до 60 лет с длительностью постменопаузы до 10 лет. Если соблюдены рекомендации и МГТ начата вовремя, то она может рассматриваться в качестве терапии первой линии. После 60 лет назначение МГТ нецелесообразно и несет определенные риски. При назначении гормонотерапии необходимо использовать наименьшие эффективные дозы и с увеличением возраста снижать дозу препарата [19, 20]. В исследовании «The Woman's Health Initiative (WHI)» выявили, что применение МГТ в течение 5 лет снижает риск развития переломов тел позвонков и переломов бедра на 34%, внепозвоночных переломов – на 23% [21]. Глобальное исследование МГТ (WHI) продемонстрировало повышение риска ИБС, инсульта, инвазивного РМЖ, ТЭЛА и тромбоза глубоких вен нижних конечностей в течение 5 лет лечения стандартными дозами конъюгированных эстрогенов (КЭЭ) и медроксипрогестерона ацетата (МПА). Однако последующий реанализ этих данных не подтвердил увеличение риска ИБС у женщин в возрасте до

60 лет, начавших лечение в первые 10 лет постменопаузы, в то время как повышенные риски РМЖ, инсульта и тромбоза сохранялись, но были низкими [22].

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен, базедоксифен) взаимодействуют с эстрогеновыми рецепторами, которые оказывают положительное влияние на костную ткань, не повышают риск РМЖ [23–25], сердечно-сосудистых осложнений и гиперплазии эндометрия, но возможны тромбозомболические осложнения [7, 26–28]. Их применение предотвращает потерю костной ткани в позвоночнике и бедре у здоровых женщин в постменопаузе без ОП, но не увеличивает МПК [29]. Однако в последних рекомендациях АСР ралоксифен не рекомендуется назначать для лечения ОП в связи с тем, что он увеличивает риск сердечно-сосудистых и венозных тромбозомболических событий.

Все препараты для лечения ОП рекомендуется назначать в сочетании с препаратами кальция и витамина D.

Кальций и витамин D

С учетом того, что кальций является основной структурной единицей костей скелета (99% всего кальция организма содержится в костной ткани), он играет значимую роль в профилактике и лечении ОП (остеопении). Известно, что потребность в кальции меняется в зависимости от возраста. Риск переломов зависит от двух факторов: пика костной массы в зрелости (в возрасте 30 лет) и последующего уровня потери кости.

В качестве профилактики ОП достаточное его поступление необходимо в детском и юношеском возрасте, у женщин во время беременности и послеродовом периоде, на протяжении пери- и постменопаузы, в старческом возрасте.

Возрастные нормы потребления кальция (мг) [30]:

- дети до 3 лет – 700;
- дети от 4 до 10 лет – 1000;
- дети от 10 до 13 лет – 1300;
- подростки от 13 до 16 лет – 1300;
- лица старше 16 и до 50 лет – 1000;
- женщины в менопаузе или старше 50 лет – 1000–1500;
- беременные и кормящие грудью женщины – 1000–1300.

Кальций, получаемый нашим организмом естественным путем из продуктов питания, приносит намного больше пользы, чем пищевые добавки, но в связи с ухудшением качества продуктов питания мы не получаем и половины дневной нормы. В некоторых странах даже проводится обогащение часто используемых продуктов кальцием (круп, соков, хлеба). Необходимо учитывать и тот факт, что у детей всасывается до 50–70%, а у взрослых – всего 25–35% кальция, поступающего с пищей. Дефицит усугубляется при различных заболеваниях желудка и кишечника, нарушающих всасывание кальция, что довольно часто встречается в пожилом возрасте.

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что ежедневный дефицит кальция у большинства взрослого населения составляет от 500 мг кальция, что диктует необходимость назначения лекарственных препаратов кальция, особенно больным ОП.

Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что поступление кальция в организм (в количестве 1000 мг и более в сутки) может замедлять потерю костной массы в по-

стменопаузе. Наиболее эффективно это показано на женщинах, находящихся в постменопаузе в течение 5 лет и более, а также пациентках, чья диета изначально была бедна кальцием, кто имел клинически доказанный ОП. В метаанализе 17 исследований, продолжавшихся до 3-х лет, более 50 тыс. пациентов получали один кальций или в сочетании с витамином D. В результате изолированного приема кальция было отмечено снижение на 12% риска переломов разных локализаций, включая позвонки, бедренную кость и предплечье [31].

Рекомендуемое потребление кальция в постменопаузальном возрасте составляет 1000–1500 мг/сут и показано независимо от наличия факторов риска ОП и состояния костной массы.

Обеспечение достаточного потребления кальция требуется также и при проведении всех терапевтических программ. Это обусловлено прежде всего гипокальциемическим действием большинства антирезорбтивных препаратов (кальцитонин, БФ, иприфлавон), а с другой – возможным нарушением минерализации костной ткани при использовании фторидов, БФ I поколения. Кальций в суточной дозе 1000 мг и витамин D в дозе 800 МЕ должны быть обязательной частью стратегии лечения ОП всеми имеющимися антирезорбтивными препаратами (БФ, деносумаб, заместительной гормональной терапией, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов) при отсутствии гиперкальциемии. Прием кальция после прекращения терапии остеопоротическими препаратами в определенной степени позволяет затормозить реактивное усиление костной резорбции (феномен «рикошета»).

Восполнение дефицита кальция употреблением кальцийсодержащих продуктов, особенно для пожилых людей, иногда становится трудновыполнимой задачей, т. к. для получения 1000 мг кальция с пищей необходимо принять, например, 1 л молока, 200 г сыра, 300 г творога, однако такое количество может содержать и большое количество холестерина [30, 32, 33]. В связи с этим чаще всего рекомендуется использование кальцийсодержащих препаратов.

Наряду с препаратами кальция базисом терапии ОП являются препараты витамина D. В присутствии достаточного количества кальция витамин D способен активировать абсорбцию его в кишечнике на 70–80% и обеспечивает минерализацию скелета.

Витамин D — это группа стероидных гормонов, которые образуются в организме на основе поступающих с пищевыми продуктами витаминов D₂ и D₃ и синтезирующегося в коже под действием ультрафиолетовых лучей витамина D₃ [34].

Витамин D — важный регулятор костного обмена, также может ассоциироваться с развитием сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, сахарным диабетом, рассеянным склерозом и др.

Рекомендуемые дневные дозы витамина D (МЕ/сут) [35]:

- дети 0–12 мес. – 400;
- дети 1–17 лет – 600;
- лица 19–50 лет – 600–800;
- лица старше 50 лет – 800–1000;
- при беременности/лактации – 800–1200.

Дозы для поддержания уровня 25(OH)D более 30 нг/мл у лиц с ранее диагностированными низкими уровнями витамина D, как правило, выше профилактических и составляют

не менее 1500–2000 МЕ колекальциферола в сутки [36].

Низкий уровень витамина D в организме может быть вызван нарушением его синтеза, недостаточным содержанием в пищевом рационе, ограниченным пребыванием на солнце. Одной из основных причин мирового дефицита витамина D является недостаточное воздействие солнечного излучения. В северных широтах синтез витамина D в коже может быть ограничен полугодом. Также немаловажно, что у пожилых людей имеется возрастное снижение способности кожи продуцировать D₃, а также то, что абсорбция его в кишечнике с возрастом снижается [37, 38]. Постменопауза и возрастной дефицит эстрогенов также влияют на усвоение витамина D.

Доказано, что в кишечнике эстрогены взаимодействуют с метаболитами витамина D. Эстрогены оказывают стимулирующее влияние на экспрессию рецептора витамина D на поверхности эпителиальной клетки кишечника, который участвует в транспорте кальция через слизистую оболочку. Таким образом, негативное воздействие дефицита витамина D на состояние костей пожилых пациенток увеличивается из-за дефицита эстрогенов, отвечающих за экспрессию 1,25(OH)₂D₃-рецептора.

Длительно существующие низкие уровни витамина D могут приводить к недостаточной абсорбции кальция в кишечнике, в результате чего развивается вторичный гиперпаратиреоз с повышением мобилизации кальция из костей, развитием ОП, в ряде случаев – в сочетании с остеопорозом. Витамин D поддерживает формирование и обменные процессы в мышечной ткани, особенно на уровне быстрых мышечных волокон (имеется повышенный риск падений у лиц с дефицитом этого витамина) Назначение D₃ с кальцием приводит к увеличению мышечной силы и координации движений и снижает частоту переломов от падения у пожилых [39, 40].

Полное восполнение дефицита витамина D пищевыми продуктами не всегда представляется возможным, т. к. он содержится в основном в жирной рыбе (сельдь, скумбрия, лосось), в рыбьем жире, печени и жире водных млекопитающих [30, 41]. Профилактика дефицита витамина D рекомендуется с применением активных метаболитов витамина D: колекальциферола (D₃) и эргокальциферола (D₂). В лечебных же программах дефицит витамина D восполняется только препаратом колекальциферола, который рекомендован у пожилых пациентов с высоким риском падений как монотерапия или в комбинации с антирезорбтивной терапией. Суточная доза витамина D должна составлять не менее 800 МЕ [18]. Комбинация кальция с витамином D снижает на 12% (p=0,025) риск всех переломов, на 26% – риск переломов бедра (p=0,005) [42].

Чем восполнять дефицит?

Современные кальцийсодержащие добавки могут быть моно- или комбинированными препаратами, содержать только витамин D, микроэлементы или быть комплексными витаминными препаратами. Однако для последних характерно присутствие в составе небольшой дозы кальция, а монопрепараты требуют обязательного дополнения витамином D. Существует несколько видов кальция.

Карбонат кальция снижает секрецию желудочного сока (эффект «забуферивания»), может вызвать метеоризм, запоры, тошноту и боли в животе и не рекомендуется пациентам с пониженной секрецией. А, как известно, пожилые пациенты, страдающие ОП, как правило, имеют «бу-

кет» заболеваний ЖКТ, в т. ч. атрофические заболевания.

Цитрат кальция (лимоннокислый кальций). Кальция цитрат – это химическое соединение солей кальция и лимонной кислоты. Степень усвоения цитрата кальция равна 44% и в 2,5 раза выше, чем у карбоната. Для его усвоения не требуется соляная кислота желудочного сока. Поэтому он предпочтителен для людей пожилого возраста, страдающих атрофическими заболеваниями ЖКТ, и в меньшей степени вызывает диспептические явления, чем другие соли кальция. В исследовании с участием женщин в постменопаузальном периоде установлено, что цитрат кальция по сравнению с карбонатом не только обеспечивал более высокий пик подъема уровня кальция в крови, но и существенно уменьшал выброс кальция с мочой. Кроме того, цитрат кальция приводил к более сильному снижению уровня паратгормона, того самого, который вымывает кальций из костей.

Хелат кальция. Аминокислотные хелаты также обладают высокой биодоступностью, меньшими побочными эффектами, при их применении не образуются камни в почках, но цена их на порядок выше цены цитрата кальция.

Идеальный препарат для лечения и профилактики ОП в своем составе должен содержать достаточное количество легкоусвояемого кальция и витамина D и должен быть доступен по цене с учетом длительности его применения. Помимо этого, учитывая, что в пожилом возрасте нарушено всасывание, а зачастую и адекватное поступление с пищей многих жизненно важных микроэлементов, желательны, чтобы в состав его входили и макро- и микроэлементы. Одним из таких препаратов является Кальцецин Адванс, в 1 таблетке которого содержатся 500 мг кальция в виде его солей – цитрата и карбоната, витамин D₃ (холекальциферол) 200 МЕ и остеохондропротективные микро- и макроэлементы, необходимые для нормального развития и функционирования костной и хрящевой тканей: цинк (7,5 мг), медь (1 мг), марганец (1,8 мг), бор (250 мкг) и магний (40 мг).

Цинк, входящий в состав Кальцецина, обеспечивает активность более 200 ферментов, в т. ч. и щелочной фосфатазы. Марганец нормализует синтез гликозаминогликанов, необходимых для формирования костной и хрящевой ткани. Бор регулирует активность паратиреоидного гормона, ответственно за обмен кальция, магния, фосфора. Таким образом, бор способствует нормализации метаболизма костной ткани независимо от витамина D. Содержащийся в препарате магний является дополнительным фактором повышения биодоступности кальция, купирует судороги в нижних конечностях у больных ОП. Медь участвует в синтезе коллагена и эластина, препятствуя деминерализации костей. Коллаген играет важнейшую роль в удержании кальция в костной ткани, являясь основным компонентом органического костного матрикса. Необходимым условием для восстановления структуры кости при регенерации кости при постменопаузальном и лекарственном ОП, срастании переломов, а также при других нарушениях целостности кости является улучшение биосинтеза коллагена. Кальцецин Адванс способствует синтезу коллагенового матрикса и насыщению костной ткани необходимыми микро- и макроэлементами, а также останавливает вымывание кальция, сохраняя прочность костной ткани.

Эффективность препарата Кальцецин Адванс для лечения постменопаузального ОП подтверждена в различных исследованиях. Так, было проведено открытое контролируемое исследование по изучению эффективности и переносимости комплексного препарата Кальцецин Адванс при остеопении у женщин в постменопаузе в сравнении с жен-

щинами, которые корректировали дефицит приемом карбоната кальция. При анализе показателей МПК было установлено, что у пациенток 1-й группы, принимавших Кальцецин Адванс, отмечалось как минимум сохранение исходной МПК в исследуемой области или ее повышение (прирост костной массы составил в среднем 3,55%), в то время как у больных 2-й группы, принимавших карбонат кальция, наблюдалась отрицательная динамика (снижение МПК в исследуемой области на 1,02%) через 12 мес. терапии [43].

В другом наблюдении (А.М. Лиля) была доказана эффективность применения препарата Кальцецин Адванс для профилактики ОП в период постменопаузы. У женщин 45–65 лет, имеющих 2 и более факторов риска развития ОП, получавших терапию Кальцецином Адванс, отмечалось стабильное состояние МПК, в то время как в контрольной группе МПК уменьшилась во всех оцениваемых зонах, что особенно было выражено в поясничном отделе позвоночника, и это снижение было достоверным [44, 45].

В 3-летнем многоцентровом клиническом исследовании женщины, получавшие Кальцецин Адванс, через 12 мес. наблюдения в группе лечения имели стабильную МПК, уменьшение болевых ощущений и улучшение ежедневной активности по сравнению с контрольной группой, где проводилась коррекция питанием.

Во всех наблюдениях отмечались хорошая переносимость и биодоступность препарата, отсутствие значимых неблагоприятных явлений. Высокая эффективность препарата Кальцецин Адванс установлена у пациентов травматологического профиля с признаками ОП [7, 46, 47]. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности длительной терапии комбинированным препаратом Кальцецин Адванс в лечении и профилактике постменопаузального ОП, применение препарата способствует не только стабилизации, но и увеличению МПК. Важным является установленная хорошая переносимость Кальцецина Адванс при его длительном применении [48].

Также следует отметить, что в настоящее время предпочтение в выборе отдается препаратам кальция с содержанием минералов. Кальцецин Адванс в отличие от других препаратов, содержит кальций и минералы, формирующие коллагеновую сетку, что удерживает кальций в костях и, следовательно, повышает минеральную плотность кости. В 52-недельном открытом пилотном исследовании по оценке влияния препарата Кальцецин Адванс и золедроновой кислоты внутривенно в сравнении с применением других препаратов кальция и золедроновой кислоты внутривенно у 38 пациенток с постменопаузальным ОП в возрасте от 50 до 65 лет выявлено, что через 12 мес. прирост МПК по L1-L4 оказался достоверно выше в группе, получавшей Кальцецин Адванс. Также в этой группе достоверно уменьшилась интенсивность болевого синдрома и не выявлялась гиперкальциурия, в отличие от группы сравнения [49].

Профилактическое лечение следует начинать всем женщинам в постменопаузе, имеющим 2 и более факторов риска ОП. Кальцецин Адванс целесообразно принимать 2 р./сут, т. к. в низких дозах наблюдается лучшая всасываемость кальция. Препарат лучше принимать в обеденное время и вечером (во время еды), что предотвращает ускоренную потерю кальция во второй половине ночи вследствие циркадного ускорения резорбтивных процессов в кости. С учетом хорошей переносимости препарат может назначаться длительно как в варианте монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоротическими препаратами.