

**КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ «КАЛЬЦИМАКС»
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА КАЛЬЦИЯ**

В.Н. ХОДЫРЕВ, Л.П. БЕРНИКОВА,

Городская больница № 1, г. Первоуральск, Свердловская область

Учитывая рекомендации ВОЗ, мы попытались изучить возможность применения биологически активной добавки (БАД) КАЛЬЦИМАКС компании АРТ ЛАЙФ (г. Томск) для профилактики, в большей степени вторичной, и лечения системного остеопороза – наиболее яркого представителя нарушения гомеостаза кальция.

Основанием для проведения послужило крайне недостаточное освещение в отечественной литературе вопросов серьезного изучения влияния БАД на кальциевый обмен. Большинство публикаций основаны на теоретических выводах без биохимического и клинико-инструментального контроля.

КАЛЬЦИМАКС представляет собой препарат, сбалансированный минералами и витаминами, что обеспечивает нормальное усвоение и распределение кальция в организме.

Препарат содержит в одной капсуле:

- кальция гидроксиапатит – 200 мг
- магния хелат – 100 мг
- цинка цитрат – 1,5 мг
- марганца цитрат – 0,8 мг
- кремния двуокись – 8 мг
- бора глицират – 0,5 мг
- витамин С – 50 мг
- витамин Д₃ – 0,0016 мг
- хондроитинсульфат – 66 мг
- хрома пиколинат – 0,0085 мг

Как видно, основной составной частью препарата является гидроксиапатит кальция. Остальные микроэлементы и витамины, входящие в состав, призваны обеспечить максимальную абсорбцию кальция в кишечнике и включение его в обменные процессы (табл. 1).

Гидроксиапатит кальция является химическим соединением, в составе которого находятся кальций и фосфор в физиологических пропорциях (2:1). Клиническая эффективность гидроксиапатита кальция изучалась за рубежом и в нашей стране. В указанных исследованиях клиническая эффективность кальция изучалась в составе препарата остеогенон (оссенин-гидроксиапатитный комплекс). Авторам удалось получить плавное, относительно устойчивое повышение содержания кальция в плазме крови. Были продемонстрированы хорошие биодоступность и всасывание кальция из оссенин-гидроксиапатитного комплекса в кишечнике. Однако, в остеогенон, помимо гидроксиапатитного комплекса входят: коллаген 1 типа, неколлагеновые белки, гликозамингликаны.

Кроме гидроксиапатита кальция и микроэлементов, улучшающих метаболизм кальция КАЛЬЦИМАКС содержит витамины С, Д и сульфатированный гликозамингликан – хондроитинсульфат. Роль витамина С в гомеостазе кальция общеизвестна, поэтому остановли-

ваться на ней мы не будем. Витамин Д (эргокальциферол) обеспечивает транспорт кальция через эпителий тонкого кишечника и участвует в регуляции костеобразования. Что касается хондроитинсульфата, то он является одним из основных линейных полисахаридов, необходимых для синтеза протеогликанов хрящевой ткани.

Таким образом, все компоненты КАЛЬЦИМАКСА призваны повысить уровень кальция в сыворотке крови и включение последнего в процесс минерализации костной ткани.

Таблица 1. Основные биологические параметры микроэлементов, входящих в состав КАЛЬЦИМАКСА и влияние их на гомеостаз кальция

Микроэлементы и витамины	Кол-во в препарате	Суточная потребность	% от суточной потребности	Биологическая доступность	Влияние на обмен кальция
Кальций: в виде гидроксиапатита	~ 135 мг	800-1500	~13,5%	10-40%	-
Фосфор в составе гидроксиапатита	~65 мг	1200 мг	~6,5%	40-70%	↑ Опт.соот.К:М – 2-1
Магний	100 мг	400 мг	25%	30-35%	↑ Опт.соот.К:М – 0,7-1
Цинк	1,5 мг	10-15 мг	10%	10-40%	↑
Марганец (цитрат)	0,8 мг	2-5 мг	20%	37-63%	↑
Кремний	8 мг	20-30 мг	30%	80% в виде орг. соед.	Участвует в синтезе коллагена
Бор (глицират)	0,5 мг	Неизвестна	-	-	↑ увелич. синтез эстрогенов
Витамин С	50 мг	70	70%		↑ Участвует в синтезе коллагена
Витамин Д	1,6 мкг	2,5-10,0 мкг	16-64%		↑ один из регулирующих гормонов
Хром	8,5 мкг	200 мкг	4,3%	25%	↑ косвенно через углеводный обмен

Основные задачи исследования – изучить:

1. Клиническую эффективность (продолжительность ремиссии для болевого синдрома – проследить его динамику).
2. Практическую значимость (улучшение качества жизни больного остеопорозом).
3. Возможность применения в виде монотерапии для профилактики.
4. Безопасность для больного.
5. Стоимость проводимой терапии, поскольку экономический фактор в настоящее время часто имеет определяющий характер при назначении лечения и вторичной профилактики больным с любой нозологией.

Материал и методы. В исследование вошла 31 женщина, страдающая первичным остеопорозом преимущественно постменопаузальным, в возрасте от 47 до 64 лет, средний возраст составил 58,4 года, средняя продолжительность постменопаузы – 9,4 года. Учитывая экономическую сторону исследования (возможность приобретения препарата КАЛЬЦИМАКС), все больные были разделены на две группы, опытную (16 женщин) и контрольную (15 женщин). Исследование завершили 14 больных в первой группе и 15 во второй. Две пациентки отказались от лечения по экономическим соображениям. Возрастная характеристика в обеих группах была примерно одинаковой.

Критериями включения в исследование были наличие достоверного первичного остеопороза, подтвержденного рентгенологически и денситометрически, а также отсутствие в анамнезе терапии любыми препаратами, содержащими кальций и витамин Д, в течение предшествующих 6 месяцев.

Больные опытной группы принимали КАЛЬЦИМАКС по 2 капсулы на ночь после легкого ужина в течение первых 3-х месяцев, затем по 1 капсуле в таком же режиме в виде поддерживающей постоянной терапии. Клиническую эффективность лечения оценивали ежемесячно по динамике болевого синдрома в костях и связанных с ним психоэмоциональных нарушений, по влиянию терапии на уровень кальция в плазме крови и интенсивность костного ремоделирования.

Болевой синдром в костях оценивали в баллах: 0 – отсутствие боли; 1 – боли в позвоночнике после выраженной физической нагрузки; 2 – боли в позвоночнике при небольшой физической нагрузке и при длительной статической нагрузке; 3 – боли в позвоночнике и других костях скелета при перемене положения тела и в покое; 4 – боли в костях, возникающие при малейшем движении и в покое, и нарушающие ночной сон.

Выраженность психоэмоциональных нарушений, связанных с болевым синдромом, также оценивали в баллах:

– общая слабость и раздражительность: 0 – отсутствие симптома; 1 – симптом выражен слабо; 2 – симптом выражен умеренно; 3 – симптом выражен сильно;

– нарушение сна: 0 – нормальный сон; 1 – трудности при засыпании; 2 – прерывистый сон; 3 – бессонница.

Методика оценки болевого синдрома и связанных с ним психоэмоциональных нарушений взята из исследования, проведенного Древаль А.В. и соавторов (1999 г.).

Состояние кальциевого обмена изучали по показателям уровня общего кальция (норма 2,20-2,70 ммоль/л) и ионизированного (норма 1,10-1,31 ммоль/л) в плазме крови. Влияние терапии на интенсивность костного ремоделирования оценивали по динамике уровня общей щелочной фосфатазы в плазме крови (норма 80-295 ед./л). Переносимость и безопасность изучали в процессе динамического наблюдения за общим состоянием и следующими лабораторными показателями: гемоглобин, количество лейкоцитов, СОЭ, коагулограмма, трансаминазы (АСТ, АЛТ), билирубин, креатинин крови, С-реактивный белок, общий анализ мочи, уровень калия и натрия крови. Анализ клинико-лабораторных показателей проводился до назначения КАЛЬЦИМАКСА, затем через 3 и 6 месяцев. Эффективность оценивалась в сравнении с контрольной группой больных, не принимавших КАЛЬЦИМАКС.

Всем больным в обеих группах в индивидуальных беседах, до начала исследования объяснялись сущность, пути возникновения и осложнения остеопороза, профилактическая роль здорового образа жизни.

Особое внимание уделялось необходимости выполнения следующих рекомендаций:

1. Введение в дневной рацион молочных и/или кисломолочных продуктов.
2. Отказ от «колаподобных» напитков и напитков, содержащих кофеин.
4. Ограничение до 100 грамм в день животных белков с одновременным увеличением растительных.
5. Запрещение курения и резкое ограничение алкоголя.
6. Комплекс лечебной физкультуры разгрузочного типа (в положении лежа, сидя), разработанный и рекомендованный ЦНИИТО им. Н.Н. Приорова МЗ России.
7. Ежедневные прогулки на свежем воздухе (с пребыванием на солнечных лучах) не менее 60 минут в день.
8. В необходимых случаях ходьба с опорой на трость, избегать ситуаций, связанных с падением.
9. Ношение обуви на мягкой подошве.
10. Сон на жесткой постели.

Выполнение указанных рекомендаций контролировалось при повторных посещениях врача.

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ болевого синдрома до начала лечения показал, что жалобы на боли в костях различной интенсивности предъявляли 13 больных (92,9%) в основной группе и 12 больных (80%) в контрольной. Средняя интенсивность болевого синдрома составила 1,43 и 1,47 балла соответственно.

Снижение интенсивности боли наблюдалось уже через 1 месяц (табл. 2), однако темп снижения в группе больных, придерживающихся лечебных рекомендаций и принимающих КАЛЬЦИМАКС, был более выраженным, чем в контрольной группе. Темп снижения не уменьшался даже после снижения дозы КАЛЬЦИМАКСА до 1 капсулы в день, начиная с четвертого месяца наблюдения. Разница в показателях среднего балла становится достоверной ($p < 0,05$), начиная с четвертого месяца. Через шесть месяцев наблюдения в основной группе у трех больных (23,1%) боли полностью исчезли, тогда как в контрольной полного исчезновения боли не было ни у одного больного. Значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома отметили 7 больных (53,8%) в основной группе и 5 (41,7%) в контрольной. Отсутствие динамики болевого синдрома наблюдалось у 3 (23,1%) и 7 (58,3%) больных соответственно.

Таблица 2. Динамика интенсивности болевого синдрома (средний балл)

Группы больных	Наблюдение, мес.						
	До лечения	1	2	3	4	5	6
Основная группа (n=14)	1,43	1,36	1,29	1,07	0,93 ($p < 0,05$)	0,86 ($p < 0,05$)	0,71 ($p < 0,05$)

Контрольная группа (n=15)	1,47	1,40	1,33	1,27	1,20	1,20	1,13
---------------------------	------	------	------	------	------	------	------

Различные психоэмоциональные нарушения, связанные с болевым синдромом, наблюдались у 13 больных (92,9%) в основной группе и у 12 больных (80%) в контрольной.

В частности, общую слабость и раздражительность отмечали 11 больных (78,6%) в основной группе и 10 (66,7%) в контрольной. Нарушение сна наблюдались у 5 (35,7%) и 7 (46,7%) больных соответственно. Динамика психоэмоциональных нарушений представлена в таблице 3.

Уменьшение общей слабости и раздражительности у больных наблюдалось примерно одинаково в обеих группах уже через 3 месяца. Однако через 6 месяцев исследования уменьшение общей слабости и раздражительности было более значительным в группе принимающих КАЛЬЦИМАКС. Уменьшение показателя нарушения сна было примерно одинаковым в основной и контрольной группах.

Таблица 3. Динамика психоэмоциональных нарушений (средний балл)

Группы больных	Общая слабость			Раздражительность			Нарушение сна		
	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Основная группа (n=14)	1,82	1,36	0,82	1,82	1,18	0,73	1,80	1,60	0,80
Контрольная группа (n=15)	1,70	1,30	1,30	1,70	1,40	1,20	1,71	1,29	1,14

Через 6 месяцев наблюдения общая слабость полностью исчезла у 4 больных (36,4%) в основной группе и у 1 (10%) больного в контрольной, раздражительность у 5 (45,5%) и 2 (20%) больных соответственно. Сон нормализовался у 2 больных (40%) в основной группе и у 2 (28%) в контрольной.

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали клиническую эффективность применения КАЛЬЦИМАКСА в сочетании с лечебными рекомендациями при первичном остеопорозе с выраженным болевым синдромом и связанными с ним психоэмоциональными нарушениями. Последние, по нашему глубокому убеждению, в значительной степени оказывают влияние на качество жизни больных.

Боль в костях и позвоночнике при остеопорозе так или иначе связана с двумя основными причинами: микропереломами, приводящими к снижению высоты тел позвончиков, и перенапряжением параспинальных мышц. Уменьшение интенсивности боли может быть достигнуто анальгетическим эффектом или снижением резорбции костной ткани, как причины микропереломов.

Все компоненты КАЛЬЦИМАКСА не оказывают прямого анальгетического эффекта, однако, по некоторым данным, повышенный уровень кальция в плазме крови в сочетании с эффектом низких доз витамина Д способны индуцировать синтез кальцитонина, который в свою очередь обладает анальгетической активностью.

Анализ уровня кальция и щелочной фосфатазы в плазме крови показал, что до начала лечения среднее значение всех исследуемых показателей было в пределах нормы (табл. 4). Через 3 месяца терапии было обнаружено достоверное повышение уровней общего и ионизированного кальция в плазме крови больных основной группы. После снижения дозы КАЛЬЦИМАКСА до 1 капсулы в день с 4-го месяца терапии, обе фракции кальция незначительно снизились по сравнению с уровнем 3-х месяцев. Ежемесячный мониторинг уровня ионизированного кальция (табл. 5) убедительно показал отсутствие отрицательного эффекта снижения дозы КАЛЬЦИМАКСА.

В контрольной группе мы не обнаружили достоверного увеличения уровней как общего, так и ионизированного кальция по сравнению с исходным. Однако, прослеживается тенденция к увеличению содержания ионизированного кальция, особенно при мониторинге. Небольшой подъем и постоянство уровня кальция в контрольной группе мы расценили как положительный результат в ответ на выполнение лечебных рекомендаций. Такое же снижение прослеживалось и в оценке интенсивности болевого синдрома в этой группе.

Таблица 4. Динамика уровня кальция и щелочной фосфатазы в плазме крови

Показатель	До лечения		Через 3 мес.		Через 6 мес.	
	Осн. группа n=14	Контр. гр. n=15	Осн. группа n=14	Контр. гр. n=15	Осн. группа n=14	Контр. гр. n=15
Кальций общий, моль/л	2,38±0,08	2,35±0,07	2,58*±0,07	2,33±0,06	2,49±0,06	2,38±0,07
Кальций ионизированный, моль/л	1,10±0,02	1,11±0,02	1,30*±0,02	1,15±0,02	1,24±0,02	1,14±0,02
Щелочная фосфатаза, ед./л	212,3±20,0	218,3±20,7	201,4±20,1	212,3±20,0	211,9±20,2	208,1±19,9

* - $p < 0,05$ по отношению к уровню до лечения

Таблица 5. Мониторинг уровня ионизированного кальция в плазме крови

Группы больных	Наблюдение, мес.						
	До лечения	1	2	3	4	5	6
Основная группа (n=14)	1,10±0,02	1,18±0,02	1,38*±0,02	1,30*±0,02	1,31±0,02	1,24±0,02	1,24±0,02
Контрольная группа (n=15)	1,11±0,02	1,10±0,02	1,13±0,02	1,15±0,02	1,16±0,02	1,13±0,02	1,14±0,02

* - $p < 0,05$ по отношению к уровню до лечения

Таким образом, лечение КАЛЬЦИМАКСОМ даже в низких, поддерживающих дозах оказывает существенное влияние на состояние кальциевого гомеостаза.

Повышение уровня кальция в плазме крови, особенно его ионизированной формы, объясняется увеличением абсорбции кальция в кишечнике за счет активации синтеза каль-

ций-связывающего белка. Это связано с влиянием «низких доз» витамина Д. Феномен «низких доз» витамина Д наблюдался в исследованиях последних лет и заслуживает пристального внимания и изучения, особенно при назначении биологически активных добавок.

Положительным моментом в нашем исследовании является снижение уровня щелочной фосфотазы в плазме крови (табл. 5), указывающее на уменьшение интенсивности костного ремоделирования на фоне приема КАЛЬЦИМАКСА. Темп снижения уровня щелочной фосфотазы в основной группе был достоверным, в отличие от контрольной. Наши результаты согласуются с данными других исследований, свидетельствующих о понижении уровня щелочной фосфотазы у больных постменопаузальным остеопорозом, получающих низкие дозы витамина Д. Существует мнение, что уменьшение интенсивности костного ремоделирования на фоне повышения уровня кальция в плазме крови, косвенным путем уменьшает резорбцию костной ткани. Существенную роль в метаболизме костной ткани играет микроэлементный состав КАЛЬЦИМАКСА. Считают, что дефицит магния стимулирует паратиреоидный гормон, что приводит к увеличению резорбции кости и повышенной почечной экскреции кальция. Кремний участвует в образовании коллагена и протеогликанов хрящевой и костной тканей. Марганец входит в состав ферментов, необходимых для обмена веществ в хряще и костной ткани. То же самое относится к цинку. Остается неясным влияние бора на гомеостаз кальция.

Тем не менее, в нашем исследовании имеет место эффект прямого синергизма всех микроэлементов КАЛЬЦИМАКСА. В течение 6 месяцев наблюдения за больными, принимающими КАЛЬЦИМАКС, мы не зарегистрировали побочных или аллергических реакций. Переносимость препарата больными была хорошей. Это подтверждают проведенные трехкратно клинические и лабораторные данные по указанным выше параметрам, показатели которых в динамике не отличались от исходных значений.

Итак, устойчивое повышение уровня кальция в плазме крови, особенно ионизированного, и косвенные признаки снижения резорбции костной ткани, вероятно, привели к уменьшению интенсивности болевого синдрома. Для изучения стойкости полученных результатов и роли КАЛЬЦИМАКСА в профилактике переломов костей при первичном остеопорозе необходимы продолжительные, не менее 2-3 лет, исследования.

Выводы:

1. Назначение БАД КАЛЬЦИМАКС в комплексном лечении и вторичной профилактике остеопороза в дозе 2 капсулы на ночь после легкого ужина уменьшает интенсивность болевого синдрома уже через месяц регулярного приема, а связанные с ним психоэмоциональные нарушения – через 3 месяца.
2. Через 3 месяца лечения вполне возможен перевод на прием КАЛЬЦИМАКСА в низких, поддерживающих дозах – 1 капсула на ночь.
3. Лечение и вторичная профилактика КАЛЬЦИМАКСОМ на фоне выполнения лечебных рекомендаций в дозе 1-2 капсулы достоверно повышает уровень кальция в плазме крови, а также снижает интенсивность костного ремоделирования.

4. Уменьшение дозы КАЛЬЦИМАКСА до 1 капсулы в день не приводит к достоверному снижению достигнутого ранее уровня кальциемии.

5. Переносимость КАЛЬЦИМАКСА в дозе 1-2 капсулы в день не вызывает сомнений. Аллергических реакций на прием препарата не было.

6. В целом, введение КАЛЬЦИМАКСА в комплексную систему профилактики остеопороза (первичную и вторичную) вполне безопасно и, по результатам нашего исследования, обоснованно.

7. Относительно высокая стоимость препарата сдерживает его массовое применение.

Рекомендации по применению КАЛЬЦИМАКСА в лечении и профилактике остеопороза

1. КАЛЬЦИМАКС вполне пригоден для применения в комплексной первичной профилактике остеопороза у лиц в возрасте до 45 лет в дозе по 1 капсуле в день.

2. Применение КАЛЬЦИМАКСА эффективно в комплексной вторичной профилактике болевого синдрома и связанных с ним психоэмоциональных нарушений при первичном остеопорозе. Начальная доза – 2 капсулы в день не менее 3-х месяцев, затем перевод на прием постоянной поддерживающей дозы – 1 капсула в день.

3. Наиболее эффективен прием препарата в вечерние часы, после легкого ужина. Это связано с цикличностью колебаний резорбции кости с максимальной выраженностью в ранние утренние часы, отражающие циркадные колебания синтеза паратиреоидного гормона.

4. Продолжительность приема препарата не должна ограничиваться временными рамками. При наличии возможности КАЛЬЦИМАКС можно принимать ежедневно в течение многих лет.

5. По нашему глубокому убеждению, КАЛЬЦИМАКС можно использовать как фоновый препарат при лечении остеопороза официально зарегистрированными противоостеопоретическими лекарственными средствами (препараты гормональной заместительной терапии, алендронат, кальцитонин, ралоксифен).

6. С профилактической целью КАЛЬЦИМАКС наиболее эффективен только в комплексе с общими профилактическими рекомендациями, с обязательным ознакомлением больного с сущностью остеопороза, путях его возникновения, факторах риска.