

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ «ИНИЦИАТИВА ВО ИМЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН»: ВЗАИМОСВЯЗЬ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D С ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ*

JOHN A. ROBBINS

д. мед. н., медицинский факультет Калифорнийского университета в Дэвисе, Сакраменто, Калифорния

AARON ARAGAKI

Онкологический научный центр Фреда Хатчинсона в Сиэтле, штат Вашингтон

CAROLYN J. CRANDALL

д. мед. н., медицинский факультет Школы медицины Дэвида Геффена при Калифорнийском университете Лос-Анджелеса, Лос-Анджелес, Калифорния

и другие авторы

Контакты:

John A. Robbins
Department of Medicine,
University of California Davis
Suite 2400, 4150 V Street,
Sacramento, CA 95817
e-mail: jarobbins@ucdavis.edu

ВВЕДЕНИЕ

Дополнительное использование пищевой добавки кальция и витамина D (CaD) представляет собой спорный вопрос. В литературе очень много противоречивых сообщений и сильных мнений по данной проблеме. Основные авторитетные специалисты ставят под сомнение пользу для здоровья/риски широкого применения таких добавок [1]. В недавно опубликованных рекомендациях Рабочей группы Профилактической службы США (US Preventive Services Task Force) [2] не рекомендуется рутинное применение добавок, содержащих CaD.

На практике же в большинстве исследований по изучению остеопороза лекарственные средства содержали добавки CaD для участников активных групп и плацебо [3]. Но данных в пользу целесообразности этой тактики мало. Противоречивые результаты были опубликованы раньше, чем результаты таких исследований. Как указывается в одной из публикаций, применение бисфосфонатов показало улучшенную реакцию минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и маркеров ее метаболизма при повышенном уровне витамина D в сыворотке крови [4]. По данным исследования Fracture Intervention Trial по использованию алендроната [5], исходные уровни витамина D не повлияли на исходы лечения. Учитывая относительно небольшое количество участников испытаний золедроната, австралийская группа исследователей не смогла показать статистически значимый эффект на МПКТ или маркеры метаболизма костной ткани ни приема с пищей CaD, ни витамина D [6]. Еще в одной недавней публикации описан ответ на такую тактику у пациентов, у которых изначально был низкий уровень витамина D [7].

Использование гормонов в постменопаузе также является спорным. Некоторые группы клиницистов поддерживают применение терапии эстрогенами для лечения остеопороза [8], хотя это не может считаться стандартом лечения.

Клинические испытания в исследовании «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative, WHI), в которых не проводился отбор женщин, исходя из наличия низкой МПКТ или остеопороза, показали, что терапия эстрогенами, с добавлением прогестинов или без них, повышает МПКТ и снижает риск костных переломов [9, 10].

В этой статье мы рассмотрим два основных вопроса исследования: 1) улучшают ли состояние костной ткани содержащие CaD добавки у женщин в постменопаузе, находящихся на терапии эстрогенами; 2) улучшает ли состояние костной ткани терапия эстрогенами у женщин в постменопаузе, принимающих добавки с CaD?

Исследование WHI дает уникальную возможность для решения этих вопросов путем вторичного анализа данных из проспективных, частично факториальных рандомизированных исследований. В нем использовали частично факториальный дизайн для двух гормональных исследований (приема конъюгированного конского эстрогена [ККЭ] и ККЭ + медроксипрогестерона ацетат [МПА]) и для исследования добавок CaD [11]. Это позволяет изучить в двойном слепом проспективном исследовании влияние применения CaD на переломы бедра у женщин, принимающих гормональные препараты, и наоборот.

Женщины были рандомизированы на оба приема (гормональные препараты и CaD) или вовсе не использовали ни то, ни другое. После окончания гормональной терапии (ГТ) только небольшой процент участниц сообщил о дальнейшем ее применении: менее 5% женщин в активных группах и менее 3% женщин в группах плацебо в испытании ГТ исследования WHI продолжали принимать гормональные препараты [12]. Случаи переломов бедра в качестве исходов исследования были оценены и рассмотрены «ослепленными» (не знавшими о виде лечения) исследователями [13]. МПКТ оценивалась с применением двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) по четырем клиническим позициям: в начале исследования, через год, 3 и 6 лет после рандомизации на ГТ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование WHI вошли постменопаузальные женщины в возрасте от 50 до 79 лет из 40 клинических центров США в период между 1993 и 1998 гг. Женщины с интактной маткой принимали 0,625 мг ККЭ в сочетании с 2,5 мг/сут МПА и сравнивались с плацебо. Женщины, которые перенесли гистерэктомию, принимали 0,625 мг/сут ККЭ и сравнивались с группой плацебо. Одновременно эти женщины приняли участие

* Статья опубликована в журнале Североамериканского общества менопаузы Menopause, 2013, № 2 (Том 21), стр. 1–8. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182963901

в отдельном рандомизированном контролируемом исследовании, которое изучало модификации питания в рамках WHI (WHI dietary modification trial). Участницы, включенные в исследование модификации питания, исследование ГТ или оба исследования, были приглашены в исследование по приему CaD во время их первого или второго ежегодного визита к врачу для наблюдения (рис. 1). Согласившиеся были рандомизированы на прием элементарного кальция (карбоната кальция) в дозе 1000 мг/сут + 400 МЕ витамина D₃ в день или на прием плацебо.

Подробные описания критериев и методов включения были изложены ранее [11]. Участницы исследования модификации питания были включены в данный анализ, поскольку некоторые из них были рандомизированы на прием CaD и внесли свой вклад в сравнение CaD с плацебо.

Переломы бедра оценивались после даты завершения исследования – 31 марта 2005 г. О переломах бедра и других переломах женщины самостоятельно сообщали в течение полугода. Переломы бедренной кости проверялись путем изучения рентгенологических и хирургических отчетов «ослепленных» врачей (не знавших о применявшейся терапии).

Мы объединили результаты исходов (переломы) двух направлений по изучению ГТ, предположив, что на переломы влияет преимущественно терапия ККЭ. Оригинальные публикации о частоте переломов бедра в двух направлениях ГТ показали схожие результаты: относительный риск (ОР) при использовании ККЭ + МПА для перелома бедра по сравнению с плацебо составил 0,66 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,45–0,98), а ОР при использовании только ККЭ был равен 0,61 (95% ДИ 0,41–0,91) [14, 15]. Некоторые предыдущие исследования также предположили подобное влияние на костную ткань ККЭ и ККЭ + МПА [16], тогда как другие исследования, применявшие модифицированные протоколы intent-to-treat¹, выявили увеличение МПКТ позвоночника при добавлении МПА [17]. Из-за этих противоречивых результатов мы решили комбинировать группы исследования, чтобы изучить изменения МПКТ у женщин в группах активной терапии двух ГТ-исследований и выявить влияние приема ККЭ и ККЭ + МПА (приложение).

В исследовании приема CaD женщинам было разрешено принимать свои собственные добавки. Информация относительно количества потребления с пищей CaD и личных пищевых добавок была взята из исходных анкет.

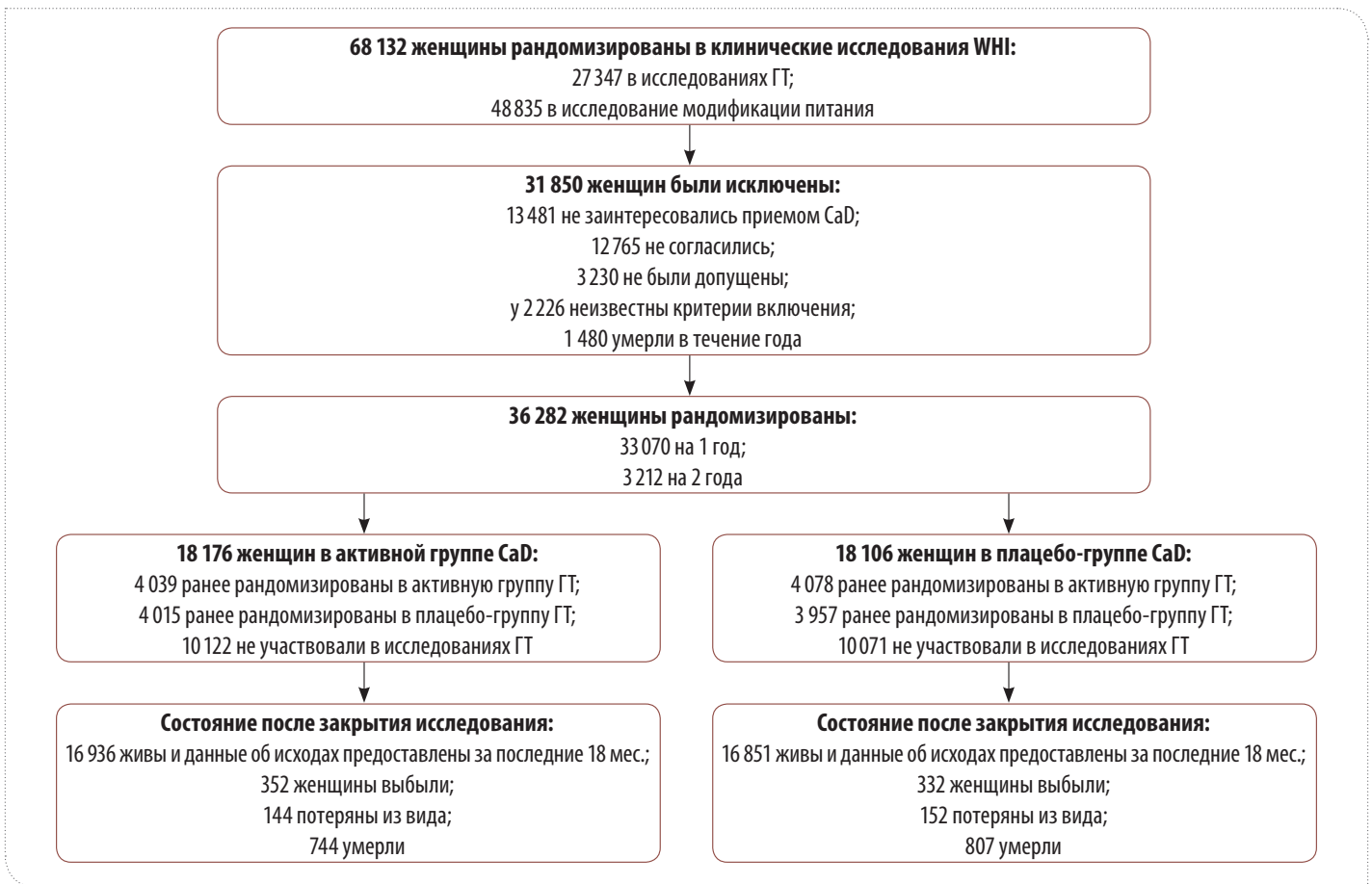


РИСУНОК 1. СХЕМА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ УЧАСТНИЦ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ WHI*

* Все 68 132 женщины, включенные в анализ, были рандомизированы на ГТ, модификацию питания или на то и другое. Позже часть женщин была рандомизирована на прием CaD длительностью на 1 и 2 года. Данные после закрытия исследования (31.03.2005) о частоте переломов бедра и сводные статистические данные по участницам, рандомизированным на прием CaD, приведены в таблице 2.

¹ Анализ intent-to-treat подразумевает изучение результатов исследований, исходя из изначально назначенного препарата, а не из того, что пациент получил на самом деле (прим. ред).

МЕНЕДЖМЕНТ КЛІМАКТЕРІЮ

Самоотчеты о приеме добавок, а также их прием в ходе исследования позволили изучить большой диапазон влияния общего потребления CaD в сочетании с ГТ на частоту переломов бедра.

МПКТ у женщин в исследовании WHI измеряли в нескольких клинических центрах: Бирмингеме (штат Алабама), Питтсбурге (штат Пенсильвания), Тусоне (штат Аризона) и Фениксе (штат Аризона). Такая локализация центров была выбрана, чтобы обеспечить максимальное расовое разнообразие. Для оценки МПКТ бедренной кости, позвоночника и всей костной ткани применялась ДЭРА (Hologic QDR 2000 или 4500W) с использованием стандартных протоколов для моделирования и анализа в начале исследования, через

год, 3 и 6 лет наблюдения. Демографические профили внутри когорт и между ними были похожи. Все специалисты по проведению ДЭРА были обучены и получили сертификат от производителя ДЭРА и координационного центра по МПКТ исследования WHI в Калифорнийском университете в Сан-Франциско. Протоколы исследования были одобрены университетскими этическими комитетами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходные характеристики рандомизации на прием CaD и ГТ представлены в таблице 1. В рандомизированных группах факторы риска были похожи, за исключением клинически незначительной разницы в среднем возрасте участниц.

ТАБЛИЦА 1. ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАНДОМИЗАЦИИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ГТ И ПРИЕМА CaD (n = 16 089) В СОСТАВЕ ИССЛЕДОВАНИЯ WHI

Показатели	Назначение рандомизации CaD x ГТ				p [18]
	Активная группа CaD Активная группа HT	Активная группа CaD Плацебо-группа HT	Плацебо-группа CaD Активная группа HT	Плацебо-группа CaD Плацебо-группа HT	
Возраст в группах на момент скрининга, n (%)					0,35
50–59 лет	1 433 (35,5)	1 412 (35,2)	1 422 (34,9)	1 342 (33,9)	
60–69 лет	1 812 (44,9)	1 812 (45,1)	1 833 (44,9)	1 760 (44,5)	
70–79 лет	794 (19,7)	791 (19,7)	823 (20,2)	855 (21,6)	
Раса/этническая принадлежность, n (%)					0,26
Белокожие	3 336 (82,6)	3 251 (81,0)	3 347 (82,1)	3 251 (82,2)	
Афроамериканки	331 (8,2)	407 (10,1)	363 (8,9)	383 (9,7)	
Латиноамериканки	229 (5,7)	229 (5,7)	217 (5,3)	184 (4,6)	
Американские индейцы	21 (0,5)	16 (0,4)	18 (0,4)	18 (0,5)	
Азиатки/Тихоокеанские острова	70 (1,7)	64 (1,6)	80 (2,0)	70 (1,8)	
Неизвестно	52 (1,3)	48 (1,2)	53 (1,3)	51 (1,3)	
Курение, n (%)					0,34
Никогда	2 050 (51,3)	1 983 (49,9)	2 112 (52,1)	2 050 (52,4)	
В прошлом	1 559 (39,0)	1 571 (39,6)	1 551 (38,3)	1 483 (37,9)	
На данный момент	386 (9,7)	416 (10,5)	387 (9,6)	377 (9,6)	
Прием алкоголя, 2 порции/день, n (%)	175 (4,4)	170 (4,3)	157 (3,9)	135 (3,4)	0,13
Самооценка состояния здоровья, n (%)					0,16
Превосходное	711 (17,7)	706 (17,7)	689 (17,0)	630 (16,0)	
Очень хорошее	1 661 (41,4)	1 682 (42,2)	1 749 (43,1)	1 736 (44,1)	
Хорошее	1 344 (33,5)	1 292 (32,4)	1 338 (33,0)	1 259 (32,0)	
Плохое/слабое	292 (7,3)	309 (7,7)	281 (6,9)	311 (7,9)	
Лечение диабета (таблетированное или инъекционное), n (%)	219 (5,4)	197 (4,9)	209 (5,1)	219 (5,5)	0,58
Применение ККЭ, n (%)					0,34
Никогда не принимался	2 651 (65,7)	2 607 (65,0)	2 640 (64,8)	2 591 (65,5)	
Принимался в прошлом	1 025 (25,4)	1 014 (25,3)	1 008 (24,7)	999 (25,3)	
Принимается сейчас	361 (8,9)	392 (9,8)	429 (10,5)	366 (9,3)	
Длительность приема ККЭ, n (%)					0,78
Не принимался	2 651 (65,6)	2 607 (64,9)	2 640 (64,7)	2 591 (65,5)	
Менее 5 лет	870 (21,5)	848 (21,1)	863 (21,2)	829 (21,0)	
От 5 до 10 лет	264 (6,5)	267 (6,7)	271 (6,6)	254 (6,4)	
Наличие у отца перелома бедра после 40 лет, n (%)	80 (2,2)	97 (2,7)	89 (2,4)	99 (2,7)	0,42
Наличие у матери перелома бедра после 40 лет, n (%)	412 (10,6)	415 (10,8)	392 (10,0)	395 (10,4)	0,72
Переломы в анамнезе в 55 лет и старше, n (%)	470 (16,0)	436 (14,8)	462 (15,5)	483 (16,4)	0,35

ТАБЛИЦА 1. ПРОДОЛЖЕНИЕ

Показатели	Назначение рандомизации CaD x ГТ				p [18]
	Активная группа CaD Активная группа НТ	Активная группа CaD Плацебо-группа НТ	Плацебо-группа CaD Активная группа НТ	Плацебо-группа CaD Плацебо-группа НТ	
Количество падений за последние 12 мес, n (%)					0,36
0	2 452 (65,6)	2 513 (66,7)	2 535 (67,5)	2 442 (66,0)	
1	785 (21,0)	724 (19,2)	746 (19,9)	760 (20,5)	
2	322 (8,6)	361 (9,6)	304 (8,1)	330 (8,9)	
3 и более	177 (4,7)	168 (4,5)	173 (4,6)	167 (4,5)	
Прием добавок витамина D, n (%)	1 662 (41,2)	1 602 (39,9)	1 684 (41,3)	1 675 (42,3)	0,18
Прием добавок кальция, n (%)	1 979 (49,0)	1 915 (47,7)	1 993 (48,9)	1 968 (49,7)	0,33
Средний возраст на момент скрининга, лет (СО)*	62,7 (7,1)	62,9 (7,1)	62,8 (7,1)	63,1 (7,1)	0,02
Средний исходный индекс массы тела, кг/м ² (СО)	29,3 (6,1)	29,3 (6,0)	29,1 (6,0)	29,3 (6,1)	0,26
Средняя физическая активность, метаболический эквивалент ч/нед (СО)	11,2 (13,7)	10,8 (13,1)	10,7 (12,8)	10,7 (12,9)	0,24
Всего индивидуально принято Ca, среднее значение, мг (СО)	1 097 400 (654,7)	1 092 900 (663,9)	1 096 000 (675,9)	1 096 800 (655,9)	0,99
Всего индивидуально принято витамина D, среднее значение, МЕ (СО)	335 100 (259,1)	332 400 (248,1)	340 300 (260,3)	343 400 (261,1)	0,23

* СО – стандартное отклонение

В ходе наблюдения, средняя длительность которого составила 7,2 лет (СО 1,4 лет), выявлена значительная связь между ГТ и приемом CaD в отношении первичного исхода – перелома бедра (р взаимосвязи = 0,01) (табл. 2).

Эффект ГТ (активная группа ее применения по сравнению с плацебо) в отношении профилактики перелома бедра был сильнее у женщин группы активного приема CaD (ОР 0,43; 95% ДИ 0,28–0,66), чем среди женщин в группе плацебо (ОР 0,87; 95% ДИ 0,60–1,26). Эффект CaD (активная группа его приема по сравнению с плацебо) в отношении профилактики перелома бедра был сильнее у женщин группы активного применения ГТ (ОР 0,59; 95% ДИ 0,38–0,93), чем у женщин в группе плацебо (ОР 1,20; 95% ДИ 0,85–1,69). Графики совокупных рисков показывают синергический эффект обеих форм активной терапии по сравнению с каждой индивидуальной монотерапией (рис. 2). Хотя ГТ прекратилась после закрытия проекта в 2005 г., ее основной эффект все еще сохранялся в конце исследуемого периода (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,93).

Анализ чувствительности после наблюдения средней

длительностью 5,2 лет (СО 1,4 лет), в который вошли участницы, применявшие ГТ в прошлом, показал, что основной эффект ГТ у них был сильнее (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,86), а влияние ГТ в отношении профилактики перелома бедра было сильнее среди женщин группы активного приема CaD (ОР 0,46; 95% ДИ 0,27–0,80), чем у женщин в группе плацебо в исследовании CaD (ОР 0,78; 95% ДИ 0,49–1,26). Однако этот анализ чувствительности был ограничен – в него вошло на 40% меньше случаев перелома бедра (129 против 214), а взаимосвязь между ГТ и CaD не была статистически значимой (р взаимосвязи = 0,15) (см. приложение и табл. 1).

Взаимосвязь между ГТ и CaD выражается в 11 переломах бедра на 10 тыс. человеко-лет для женщин, рандомизированных в группу применения ГТ и приема CaD по сравнению с 18 переломами на 10 тыс. человеко-лет для женщин, рандомизированных на применение только ГТ, 25 переломами на 10 тыс. человеко-лет для женщин, рандомизированных только на прием CaD, и 22 переломами на 10 тыс. человеко-лет для женщин обеих групп плацебо (частота

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ОР ПЕРЕЛОМОВ БЕДРА В ИССЛЕДОВАНИЯХ ГТ И ПРИЕМА CaD В СОСТАВЕ ИССЛЕДОВАНИЯ WHI*

Назначение рандомизации CaD	Назначение рандомизации ГТ		
	Активная группа, n (годовой %)	Плацебо-группа, n (годовой %)	ОР (95% ДИ) [19]
Активная группа	31 (0,11)	70 (0,25)	0,43 (0,28–0,66)
Плацебо-группа	52 (0,18)	61 (0,22)	0,87 (0,60–1,26)
ОР (95% ДИ) [19]	0,59 (0,38–0,93)	1,20 (0,85–1,69)	р взаимосвязи = 0,01

* Сводные статистические данные женщин, не рандомизированных на ГТ или CaD, не представлены. Исходы наступили до 31 марта 2005 года. На момент рандомизации на применение ГТ время до наступления исхода равно нулю.

ОР группы, рандомизированной на прием CaD (активная группа приема ГТ против группы плацебо ГТ): ОР для основного эффекта ГТ = 0,76 (95% ДИ 0,62–0,93); ОР у женщин, не рандомизированных на прием CaD = 0,94 (95% ДИ 0,70–1,26).

ОР группы, рандомизированной на прием ГТ (активная группа приема CaD против плацебо группы CaD): ОР для основного эффекта CaD = 0,87 (95% ДИ 0,72–1,07); ОР для женщин, не рандомизированных на ГТ = 0,83 (95% ДИ 0,62–1,12).

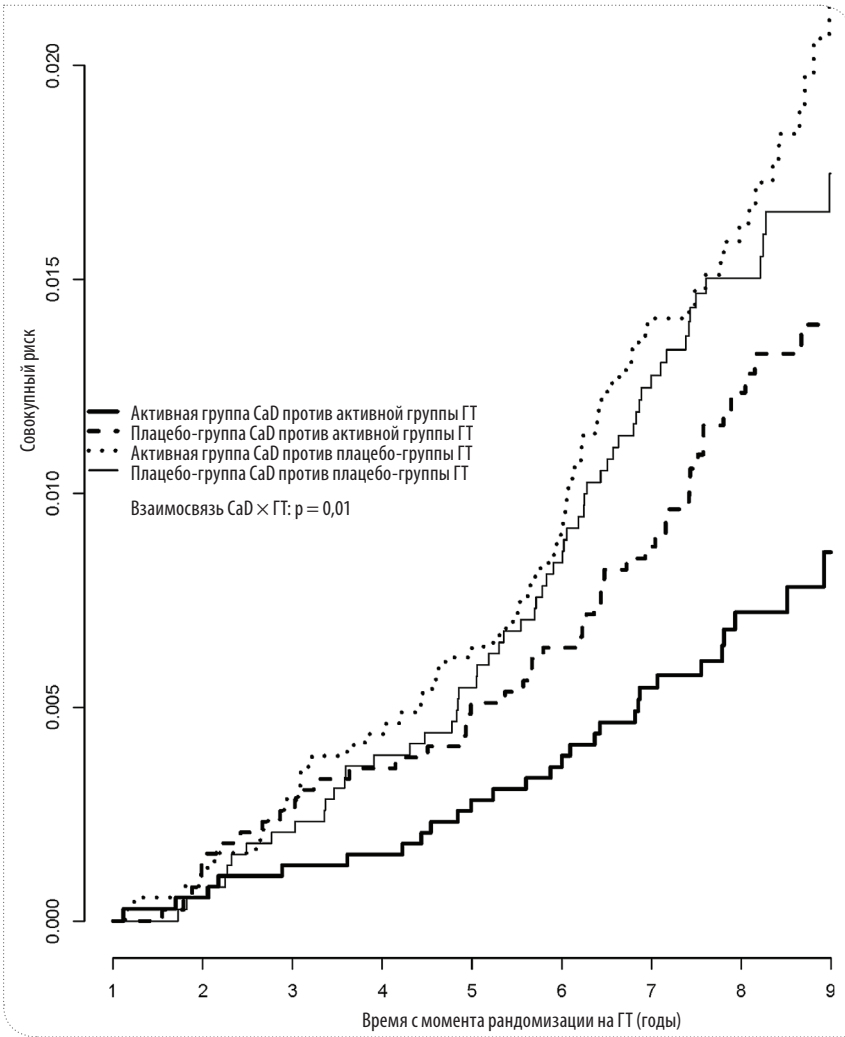


РИСУНОК 2. СОВОКУПНЫЕ РИСКИ СЛУЧАЕВ ПЕРЕЛОМА БЕДРА ПРИ РАНДОМИЗАЦИИ НА ГТ И ПРИЕМ КАЛЬЦИЯ + ВИТАМИНА D*

* Совокупные риски перелома бедра, которые позволяют рандомизировать в исследовании приема CaD, – переменная, зависящая от времени.

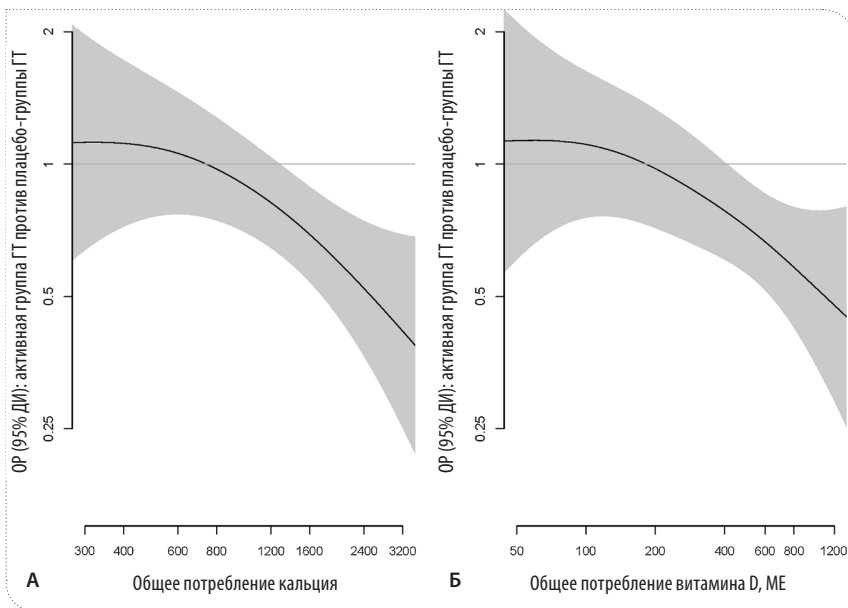


РИСУНОК 3 А, Б. ВЛИЯНИЕ ГТ, МОДИФИЦИРОВАННОЙ ПРИЕМОМ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D, НА ПЕРЕЛОМЫ БЕДРА*

* Непараметрические плавные кривые ОР влияния ГТ (активная группа по сравнению с плацебо) в зависимости от общего уровня приема кальция (слева) и витамина D (справа); затененная область обозначает 95% ДИ.

переломов бедра в год в группах плацебо и группе приема CaD статистически не отличалась).

Анализ в подгруппах общего индивидуального потребления кальция показал результат, похожий на обозначенный в таблице 2: польза приема CaD (активная группа по сравнению с плацебо) для профилактики переломов бедренной кости была выше у женщин, находящихся на ГТ, по сравнению с женщинами, получившими плацебо, для всех подгрупп приема кальция. Польза ГТ в отношении профилактики переломов бедра была больше среди женщин, рандомизированных на прием CaD, независимо от подгруппы индивидуального потребления кальция, что свидетельствует о синергической взаимосвязи ГТ и CaD, имеющей место при всех видах индивидуального потребления кальция (р тенденции = 0,86). Это наблюдение было подтверждено позже.

Положительное влияние ГТ проявлялось при индивидуальном приеме около 1200 мг кальция в сутки и продолжало усиливаться после этого (р взаимосвязи = 0,006) (рис. 3А). Кроме того, положительный эффект ГТ продолжал усиливаться при уровне приема витамина D выше 400 МЕ (р взаимосвязи = 0,02) (рис. 3Б).

Описано слишком мало случаев, чтобы надежно проверить, согласуется ли синергический эффект ГТ × CaD по подгруппам в зависимости от возраста участниц и самоотчетов о применении в прошлом гормонов в связи с менопаузой. Отмечено только 20 случаев перелома бедра у женщин моложе 60 лет и лишь 13 случаев перелома бедра у женщин, сообщивших об использовании менопаузальной ГТ.

Анализ данных участниц, которые получили более 50% или 80% терапии CaD или плацебо, показал ту же синергическую особенность ГТ × CaD, но она не была статистически значима при соответствующем пороговом значении (р взаимосвязи 50% = 0,17; р взаимосвязи 80% = 0,85). Мы предполагаем, что малый размер выборки для анализа может ограничить нашу возможность выявления статистически значимых ассоциаций.

Мы не нашли никаких доказательств потенциальных взаимосвязей между CaD и постменопаузальной ГТ в отношении общих переломов (р взаимосвязи = 0,97) или клинических переломов позвонков (р взаимосвязи = 0,79).

Промежуточная конечная точка (МПКТ) была исследована у 1058 женщин, рандомизированных в исследование по применению ГТ и CaD: 261 участница приема ГТ/CaD, 275 участниц приема ГТ/плацебо, 272 участницы приема плацебо/CaD, 250 участниц приема плацебо/плацебо. Процентное изменение

МПКТ бедренной кости представлено на рисунке 4. Не установлено никаких доказательств синергического эффекта между терапией эстрогенами и приемом CaD на МПКТ бедренной кости (p взаимосвязи = 0,79) или МПКТ позвоночника.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее опубликованные данные исследования WHI о применении добавок CaD для снижения риска костных переломов не выявили общей существенной пользы приема CaD при анализе intent-to-treat. Наше дальнейшее исследование результатов WHI показывает, что применение CaD само по себе может не приносить статистически доказанной пользы в профилактике костных переломов, однако оказывает существенное влияние при использовании вместе с ГТ. Описанное в данной статье исследование представляет доказательства того, что дополнительный прием CaD увеличивает защитное действие ГТ против перелома бедренной кости, и наоборот.

Мы смогли показать взаимосвязь CaD и ГТ только в отношении переломов бедра, однако считаем, что на данный результат влияет неточная диагностика других переломов. В частности, конечная точка (перелом бедра) является очень точной, поскольку основана на госпитализации таких пациенток. При этом хорошо известно, что диагностика переломов позвонков является весьма неточной [19]. По нашему мнению, такая неопределенность в исходах мешает четко оценить взаимосвязь CaD и ГТ. Также можно предположить, что эффект ГТ на фоне приема CaD по-разному проявляется на определенных участках костей, и наоборот, но у нас нет никакого способа оценки этого предположения.

Хотя полученные данные не позволяют нам определить конкретный оптимальный порог приема CaD, анализ обеих подгрупп исследования предполагает, что чем выше потребление CaD, тем больше выгода ГТ для снижения риска перелома бедра. Анализ подгрупп приема кальция свидетельствует, что польза от ГТ была выше у женщин, рандомизированных на прием CaD, по сравнению с получавшими плацебо.

Польза от ГТ имела выраженную положительную связь с общим потреблением кальция свыше 1200 мг/сут. Подобная положительная ассоциация наблюдалась и с приемом витамина D. Мы не нашли никаких доказательств наличия верхнего предела уменьшения риска переломов бедра, связанного с приемом кальция или витамина D женщинами, находящимися на ГТ.

Женщины в исследовании WHI не были

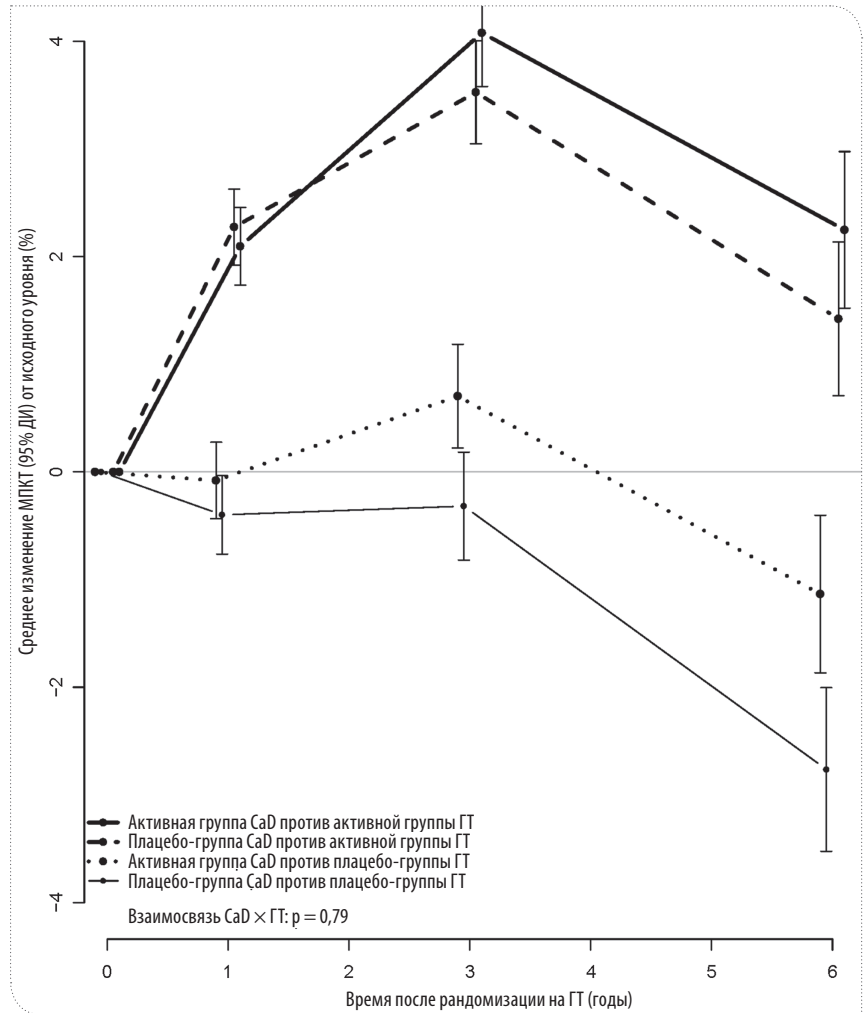


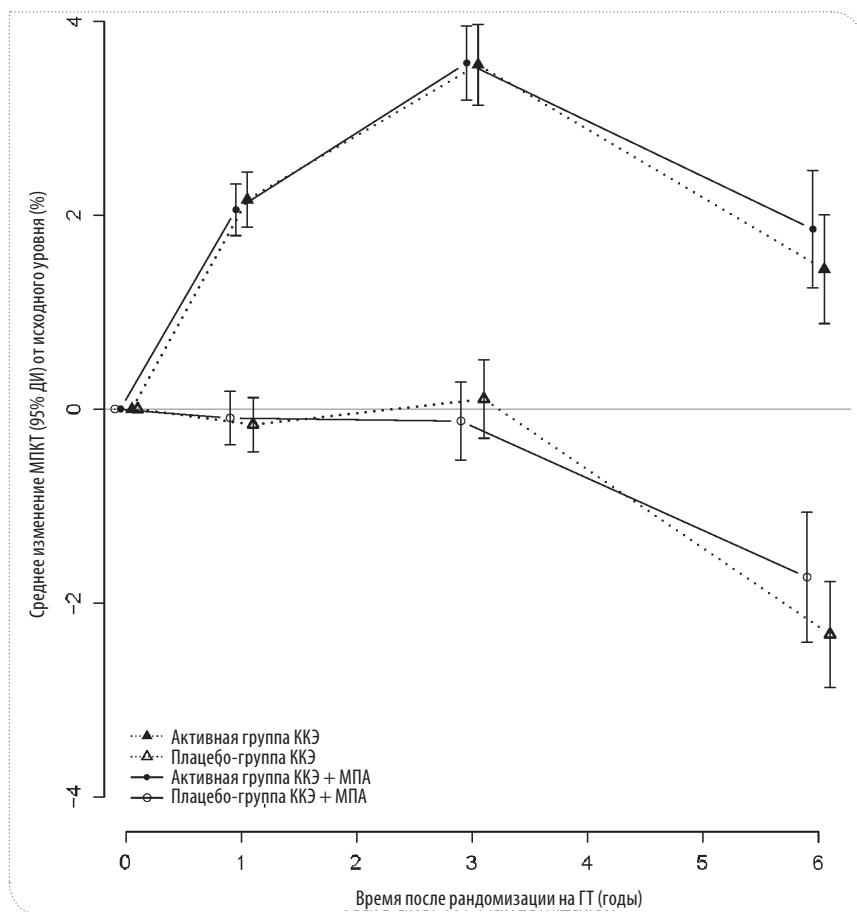
РИСУНОК 4. ИЗМЕНЕНИЯ МПКТ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПРИ РАНДОМИЗАЦИИ НА ГТ И ПРИЕМ КАЛЬЦИЯ С ВИТАМИНОМ D*

* Данные о МПКТ после 7 июля 2002 г. и 29 февраля 2004 г. в исследовании приема ККЭ и ККЭ + МПА отсутствуют.

специально отобраны на основании показателей МПКТ или исходя из диагностики остеопороза. У многих из тех, кто попал в подгруппы для определения МПКТ, последняя была в пределах нормы. Тем не менее, добавочный прием CaD снижал риск переломов бедра у таких женщин в постменопаузе, применяющих ГТ. Для всех участниц исследования WHI применение CaD в анализе intent-to-treat не показало статистически значимого снижения частоты переломов бедра, если прием этой добавки не сочетался с постменопаузальной ГТ. Анализ чувствительности приверженных лечению участниц исследования выявил положительный эффект CaD у пожилых женщин и наиболее активных сторонниц приема своих лекарств.

Влияние ГТ и CaD на профилактику переломов бедра может быть опосредовано через другие механизмы, а не только через увеличение МПКТ. Эти потенциальные механизмы могут, среди прочего, включать улучшенное равновесие, силу мышц и костей, архитектуру и прочность костей.

Наше исследование также имеет свои ограничения. Из-за комбинированного характера CaD-вмешательства мы не в состоянии разделить последствия действия конкретных компонентов. Наша способность оценить необходимую дозу CaD ограничена информацией от участниц о его приеме и не является непосредственным наблюдением за его потреблением. Вероятно, у женщин в исследовании WHI уровень CaD в рационе питания был более высоким, нежели у женщин в постменопаузе, что могло сместить полученные результаты ближе к нулю. Нам также не хватало информации о влиянии



ПРИЛОЖЕНИЕ. ИЗМЕНЕНИЕ МПКТ В ИССЛЕДОВАНИИ ГТ*

* Сравнение изменений МПКТ у женщин в двух направлениях исследования WHI (прием только эстрогена и прием эстрогена с прогестинном) против женщин, получавших плацебо.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ross, A.C., Manson, J.E., Abrams, S.A., et al. "The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know." *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (2010): 1146–1152.
- Moyer, V.A.; on behalf of the US Preventive Services Task Force. "Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement." *Ann Intern Med*, pub. online Feb 26, 2013. DOI: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00603
- Black, D.M., Cummings, S.R., Karpf, D.B., et al. "Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group." *Lancet*, 348(1996):1535–1541.
- Peris, P., Martinez-Ferrer, A., Monegal, A., Martinez de Osaba, M.J., Muxi, A., Guanabens, N. "25 Hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis." *Bone*, 51(2012):54–56.
- Antoniucci, D.M., Vittinghoff, E., Palermo, L., Black, D.M., Sellmeyer, D.E. "Vitamin D insufficiency does not affect response of bone mineral density to alendronate." *Osteoporos Int*, 20(2009):1259–1266.
- Bourke, S., Bolland, M.J., Grey, A., et al. "The impact of dietary calcium intake and vitamin D status on the effects of zoledronate." *Osteoporos Int*, 24(2013): 349–354.
- Olmos, J.M., Hernandez, J.L., Llorca, J., Nan, D., Valero, C., Gonzalez-Macias, J. "Effects of 25-hydroxyvitamin D3 therapy on bone turnover

- markers and PTH levels in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate." *Clin Endocrinol Metab*, 97(2012): 4491–4497.
- The North American Menopause Society. "The hormone therapy position statement of The North American Menopause Society." *Menopause*, 19(2012): 257–271.
- Jackson, R.D., Wactawski-Wende, J., LaCroix, A.Z., et al. Women's Health Initiative Investigators. "Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: Results from the Women's Health Initiative randomized trial." *J Bone Miner Res*, 21(2006): 817–828.
- Cauley, J.A., Robbins, J., Chen, Z., et al. Women's Health Initiative Investigators. "Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial." *JAMA*, 290(2003): 1729–1738.
- The Women's Health Initiative Study Group. "Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study." *Control Clin Trials*, 19(1998): 61–109.
- Heiss, G., Wallace, R., Anderson, G.L., et al. WHI Investigators. "Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin." *JAMA*, 299(2008): 1036–1045.
- Chen, Z., Kooperberg, C., Pettinger, M.B., et al. "Validity of self-report for fractures among a multiethnic cohort of postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative observational study and clinical trials." *Menopause*, 11(2004): 264–274.

солнечного света. Уровень витамина D в крови у большинства участниц не был исследован, поэтому индивидуальный прием этого витамина может не отражать его фактическую концентрацию в организме.

Сильные стороны этого исследования включают большой размер выборки (915 000 женщин), обширную информацию о рационе питания и рандомизированный контролируемый дизайн исследования. По сравнению с результатами предшествующих испытаний частичный факториальный дизайн данного исследования дает ему больше силы для оценки последствий влияния приема CaD на риск бедренных переломов у женщин, принимающих ККЭ.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты показывают, что женщинам, принимающим эстрогены в постменопаузе, следует также применять добавки CaD. Из-за дизайна исследования мы не можем предложить конкретную дозу этих добавок; польза их применения вероятнее всего увеличивается с повышением общего потребления CaD. Чтобы минимизировать негативные последствия, необходимо выбрать надлежащую дозу. Результаты исследования можно экстраполировать на женщин, использующих другие формы терапии остеопороза, предполагая, что они также принимают добавки CaD. Однако для этого у нас нет никаких доказательств, и, очевидно, необходимы дальнейшие исследования в этой области.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ «ИНИЦИАТИВА ВО ИМЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН»: ВЗАИМОСВЯЗЬ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D С ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИЕЙ

John A. Robbins, д. мед. н., медицинский факультет Калифорнийского университета в Дэвисе, Сакраменто, Калифорния
Aaron Aragaki, Онкологический научный центр Фреда Хатчинсона в Сиэтле, штат Вашингтон
Carolyn J. Crandall, д. мед. н., медицинский факультет Школы медицины Дэвида Геффена при Калифорнийском университете Лос-Анджелеса, Лос-Анджелес, Калифорния
и другие авторы

Цель исследования заключалась в изучении влияния добавления кальция и витамина D (CaD) в качестве профилактики переломов у женщин в постменопаузе, находящихся на гормональной терапии. Было проведено проспективное, частично факториальное рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование, вошедшее среди прочих в исследование «Инициатива во имя здоровья женщин», с участием постменопаузальных женщин в возрасте от 50 до 79 лет в 40 центрах в Соединенных Штатах со средним периодом наблюдения 7,2 года. Для гормональной терапии были рандомизированы 27 347 женщин (принимали 0,625 мг конъюгированного эстрогена или 0,625 мг конъюгированного конского эстрогена + 2,5 мг медроксипрогестерона ацетата в сутки), а 36 282 женщины были рандомизированы на ежедневный прием 1000 мг элементарного кальция (карбоната) + 400 МЕ витамина D₃; обе группы сравнивались с плацебо. Всего в обоих направлениях исследования приняли участие 16 089 женщин. Исходы исследования – переломы бедра и показатель минеральной плотности костной ткани.

В результате была выявлена взаимосвязь между влиянием гормональной терапии и приема CaD на перелом бедра (р взаимодействия = 0,01). Эффект CaD был сильнее выражен среди женщин, находящихся на гормонотерапии (относительный риск 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,38–0,93), по сравнению с женщинами в группе плацебо (относительный риск 1,20; 95% ДИ 0,85–1,69). Влияние гормональной терапии на переломы бедра было сильнее у женщин, принимающих CaD (относительный риск 0,43; 95% ДИ 0,28–0,66), чем среди женщин в группе плацебо (относительный риск 0,87; 95% ДИ 0,60–1,26). Добавка CaD усиливает «антипереломный» эффект гормональной терапии на всех уровнях индивидуального приема кальция. Не выявлено никакой взаимосвязи между гормонотерапией и приемом CaD с изменениями минеральной плотности бедра и позвонков.

Выводы: у женщин с обычным риском перелома бедра, которые принимают добавки CaD, значительно снижается частота переломов бедра после гормональной терапии на всех уровнях индивидуального общего потребления кальция.

Ключевые слова: кальций, витамин D, гормональная терапия, эстрогены.

КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ «ІНІЦІАТИВА В ІМ'Я ЗДОРОВ'Я ЖІНОК»: ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КАЛЬЦІЮ ТА ВІТАМІНУ D З ГОРМОНАЛЬНОЮ ТЕРАПІЄЮ

John A. Robbins, д. мед. н., медичний факультет Каліфорнійського університету в Девісі, Сакраменто, Каліфорнія
Aaron Aragaki, Онкологічний науковий центр Фреда Хатчинсона в Сієтлі, штат Вашингтон
Carolyn J. Crandall, д. мед. н., медичний факультет Школи медицини Девіда Геффена при Каліфорнійському університеті Лос-Анджелеса, Лос-Анджелес, Каліфорнія
та інші автори

Мета дослідження полягала у вивченні впливу додавання кальцію та вітаміну D (CaD) як профілактики переломів у жінок в постменопаузі, які знаходяться на гормональній терапії. Було проведено проспективне, частково факторіальне рандомізоване контрольоване подвійне сліпе дослідження, яке увійшло серед інших до дослідження «Ініціатива в ім'я здоров'я жінок», за участю постменопаузальних жінок віком від 50 до 79 років у 40 центрах у Сполучених Штатах із середнім періодом спостереження 7,2 року. Для гормональної терапії були рандомізовані 27 347 жінок (приймали 0,625 мг кон'югованого естрогену або 0,625 мг кон'югованого кіньського естрогену + 2,5 мг медроксипрогестерону ацетату на добу), а 36 282 жінки були рандомізовані на щоденний прийом 1000 мг елементарного кальцію (карбонату) + 400 МО вітаміну D₃; обидві групи порівнювалися з плацебо. Всього в обох напрямках дослідження взяли участь 16 089 жінок. Наслідки дослідження – переломи стегна і показник мінеральної щільності кісткової тканини.

У результаті був виявлений взаємозв'язок між впливом гормональної терапії та прийому CaD на перелом стегна (р взаємодії = 0,01). Ефект CaD був сильніше виражений серед жінок, які знаходяться на гормонотерапії (відносний ризик 0,59; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,38–0,93), в порівнянні з жінками в групі плацебо (відносний ризик 1,20; 95% ДІ 0,85–1,69). Вплив гормональної терапії на переломи стегна був сильнішим у жінок, які приймають CaD (відносний ризик 0,43; 95% ДІ 0,28–0,66), ніж серед жінок у групі плацебо (відносний ризик 0,87; 95% ДІ 0,60–1,26). Добавка CaD посилює «антипереломний» ефект гормональної терапії на всіх рівнях індивідуального прийому кальцію. Не виявлено жодного взаємозв'язку між гормонотерапією та прийомом CaD зі змінами мінеральної щільності стегна і хребців.

Висновки: в жінок зі звичайним ризиком перелому стегна, які приймають добавки CaD, значно знижується частота переломів стегна після гормональної терапії на всіх рівнях індивідуального загального споживання кальцію.

Ключові слова: кальцій, вітамін D, гормональна терапія, естрогени.

WOMEN'S HEALTH INITIATIVE CLINICAL TRIALS: INTERACTION OF CALCIUM AND VITAMIN D WITH HORMONE THERAPY

John A. Robbins, MD, MHS, Department of Medicine, University of California Davis, Sacramento, CA
Aaron Aragaki, MS, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA
Carolyn J. Crandall, MD, MS, Department of Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA
and others authors

This study aims to test the added value of calcium and vitamin D (CaD) in fracture prevention among women taking postmenopausal hormone therapy (HT). This is a prospective, partial-factorial, randomized, controlled, double-blind trial among Women's Health Initiative postmenopausal participants aged 50 to 79 years at 40 centers in the United States with a mean follow-up of 7.2 years. A total of 27,347 women were randomized to HT (0.625 mg of conjugated estrogens alone, or 0.625 mg of conjugated equine estrogens plus 2.5 mg of medroxyprogesterone acetate daily), and 36,282 women were randomized to 1,000 mg of elemental calcium (carbonate) plus 400 IU of vitamin D₃ daily, each compared with placebo. A total of 16,089 women participated in both arms. The predefined outcomes were adjudicated hip fractures and measured bone mineral density.

Interaction between HT and CaD on hip fracture (p interaction = 0.01) was shown. The effect of CaD was stronger among women assigned to HT (hazard ratio [HR], 0.59; 95% CI, 0.38–0.93) than among women assigned to placebo (HR, 1.20; 95% CI, 0.85–1.69). The effect of HT on hip fracture was stronger among women assigned to active CaD (HR, 0.43; 95% CI, 0.28–0.66) than among women assigned to placebo (HR, 0.87; 95% CI, 0.60–1.26). CaD supplementation enhanced the antifracture effect of HT at all levels of personal calcium intake.

There was no interaction between HT and CaD on change in hip or spine bone mineral density.

Conclusions: Postmenopausal women at normal risk for hip fracture who are on CaD supplementation experience significantly reduced incident hip fractures beyond HT alone at all levels of personal baseline total calcium intake.

Keywords: calcium, vitamin D, hormone therapy, estrogens.