

# Остеопороз и эндокринная патология: К вопросу о выборе препарата

В данной статье мы представляем краткий обзор докладов ведущих украинских специалистов, посвященных проблеме выбора препарата для лечения остеопороза (ОП), в том числе у лиц с эндокринной патологией, с учетом механизмов развития этого заболевания и результатов клинических исследований.

На научно-практической конференции с международным участием «Достижения и перспективы экспериментальной и клинической эндокринологии» («Девятое Данилевское чтение»), состоявшейся 2-3 марта в г. Харькове, с докладом «Остеопороз и эндокринная патология» выступил заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Иванович Паньків.



– Остеопороз представляет собой системное заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и нарушением микроархитектоники костной ткани с повышенной ломкостью костей и предрасположенностью к переломам.

Остеопения и ОП – широко распространенные коморбидные состояния у лиц с эндокринной патологией. Они отмечаются у 18-54% больных сахарным диабетом (СД) (ОП на фоне СД составляет 6-10% всех случаев вторичного ОП), у 50-95% пациентов с эндогенным гиперкортицизмом (болезнь или синдром Кушинга), у 50% лиц с гипертиреозом, практически у 100% больных с гиперпаратиреозом.

Заподозрить наличие у пациента ОП позволяют следующие симптомы: изменение осанки, острая или хроническая боль в области спины, уменьшение роста в течение последних нескольких лет и особенно спонтанные низкоэнергетические переломы (при минимальной травме или падении с высоты собственного роста).

Следует обратить внимание на то, что рентгенография позвоночника не является идеальным методом для диагностики ОП, так как изменения на рентгенограмме видны при потере 30% и более костной массы. Оптимальным методом диагностики ОП в настоящее время признана денситометрия (радиоизотопная, рентгенологическая, ультразвуковая). Этот метод позволяет выявить нарушения при потере всего 2-5% костной ткани. В план обследования больных с эндокринной патологией, на фоне которой развивается ОП, помимо стандартных методов обследования, следует включать определение паратиреоидного гормона (ПТГ) и ионизированного кальция.

Выбор медикаментозных средств для лечения ОП должен основываться на знании его этиопатогенеза. Напомним, что к основным регуляторам костного ремоделирования в человеческом организме относятся:

- паратиреоидный гормон – отвечает за активацию остеокластов, резорбцию кости (вымывание кальция и фосфатов из костного матрикса в плазму), усиление всасывания кальция и фосфатов в кишечнике (путем повышения синтеза кальцитриола), усиление реабсорбции кальция в почках и повышение экскреции фосфатов с мочой;

- кальцитонин – усиливает синтез кальцитриола, отвечает за минерализацию кости (поступление кальция и фосфатов из плазмы в костный матрикс, подавление активности остеокластов и угнетение резорбции кости), повышает выделение кальция и фосфатов почками;

- кальцитриол (D-гормон) – обеспечивает поступление кальция и фосфатов в организм (усиливает абсорбцию в кишечнике), играет важную роль в регуляции костного ремоделирования (усиливает синтез и подавляет резорбцию костной ткани).

Важно понимать, что витамин D<sub>3</sub> биологически неактивен. В организме человека он при помощи 25-гидроксилазы (в печени и костной ткани) сначала превращается в кальцидол (неактивен), а затем под действием 1α-гидроксилазы (в почках) в активную форму – D-гормон (кальцитриол).

Независимо от этиологии ОП (сенильный, постменопаузальный, вторичный, включая ОП на фоне эндокринной патологии и кортикостероидиндуцированный ОП) основными звеньями патогенеза являются снижение активности 1α-гидроксилазы в почках и, соответственно, уменьшение образования в организме D-гормона, даже при отсутствии дефицита витамина D. С учетом этого у пациентов с любой формой остеопении и ОП для лечения и вторичной профилактики целесообразно использовать не витамин D<sub>3</sub>, а про-D-гормон (альфакальцидол, активная форма витамина D), не нуждающийся в метаболической активации в почках.

Таким образом, в отличие от витамина D<sub>3</sub> альфакальцидол эффективен у пациентов не только с дефицитом витамина D, но и с его нормальным уровнем и D-недостаточностью

(дефицитом D-гормона), развившейся вследствие ингибирования 1α-гидроксилазы.

Принципиальное отличие альфакальцидола от витамина D<sub>3</sub> заключается в том, что последний является биологически активной добавкой и не может использоваться в качестве монотерапии ОП, в то время как альфакальцидол во всех странах зарегистрирован как лекарственный препарат для терапии ОП и может быть использован в виде монотерапии.

По сравнению с витамином D альфакальцидол в 2 раза эффективнее предупреждает переломы при любой форме ОП, что доказано в многочисленных исследованиях и метаанализах. Единственным оригинальным альфакальцидолом является препарат Альфа Д<sub>3</sub>-Тева (капсулы по 0,25, 0,5 и 1 мкг). Целевая терапевтическая доза альфакальцидола у лиц с остеопенией и ОП на фоне эндокринной патологии составляет 1 мкг 1 раз в сутки.

Доказательную базу эффективности альфакальцидола представил заведующий эндокринологическим отделением Харьковской областной клинической больницы, кандидат медицинских наук Иван Иванович Смирнов, доклад которого также прозвучал на «Девятом Данилевском чтении».



– Насколько эффективным является применение витамина D для предотвращения переломов у лиц с ОП? В проведенном в Великобритании масштабном многоцентровом проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании RECORD, в котором приняли участие свыше 5 тыс. пациентов в возрасте 70 лет и старше, оценивали риск повторных переломов на фоне приема 1000 мг кальция и 800 МЕ

витамина D (по отдельности и в комбинации). Оказалось, что частота переломов (как шейки бедра, так и в целом) в течение 5-летнего наблюдения в группах витамина D и кальция не отличалась от плацебо.

Уже говорилось о том, что витамин D биологически неактивен и должен подвергаться метаболизму в почках при участии 1α-гидроксилазы, активность которой у большинства больных с ОП снижена. В связи с этим целесообразно применение альфакальцидола, эффективность которого достоверно выше, чем у витамина D.

Так, в исследовании Ringe et al. (2004) сравнивали влияние альфакальцидола 1 мкг/сут и витамина D 1000 МЕ на минеральную плотность костей (МПК). Было показано, что через 36 мес показатель МПК поясничных позвонков в группе альфакальцидола увеличился на 2,4%, в то время как в группе витамина D уменьшился на 0,8% (p<0,0001). МПК бедренной кости через 36 мес возросла в обеих группах, однако у пациентов, принимавших альфакальцидол, увеличение показателя было более значительным, чем на фоне витамина D (на 1,2% и 0,8% соответственно, p<0,006). При этом установлено, что увеличение МПК на 1% у лиц с ОП снижает риск остеопоротических переломов в 2,5 раза.

Терапия препаратом Альфа Д<sub>3</sub>-Тева (альфакальцидол) в дозе 1 мкг/сут у пожилых пациентов приводит к снижению уровня ПТГ до нормы, что способствует замедлению резорбции костной ткани (Ledger et al., 1994).

Известно, что альфакальцидол обладает также противовоспалительным действием. Так, в исследовании Sharla et al. (2003) было показано снижение концентрации фактора некроза опухоли α уже через 4 недели приема Альфа Д<sub>3</sub>-Тева, при этом витамин D такого эффекта не оказывал. Более того, препарат способствует снижению уровня и других провоспалительных медиаторов, что проявляется в уменьшении выраженности воспалительного процесса и болевого синдрома.

Помимо положительного влияния на состояние костной ткани, альфакальцидол улучшает функцию скелетной мускулатуры у больных с ОП. В исследовании Sharla et al. (2005) применение Альфа Д<sub>3</sub>-Тева приводило к увеличению силы разгибателей голени более чем на 60%, в то время как терапия витамином D – приблизительно на 18% (p<0,05). Как известно, улучшение состояния скелетных мышц обеспечивает дополнительный эффект в предупреждении падений и переломов.

И наконец, альфакальцидол в сравнении с витамином D эффективнее предупреждает переломы у лиц с ОП. В исследовании Ringe et al. (2004), в котором пациентам с кортикостероидиндуцированным ОП с целью вторичной профилактики переломов назначали витамин D и альфакальцидол,

частота переломов позвонков в течение 3 лет составила 9,7% и 24,8% соответственно (p=0,005), других костей – 15% и 25% (p=0,081), в целом – 19,4% и 40,6% (p=0,001) (рис.).

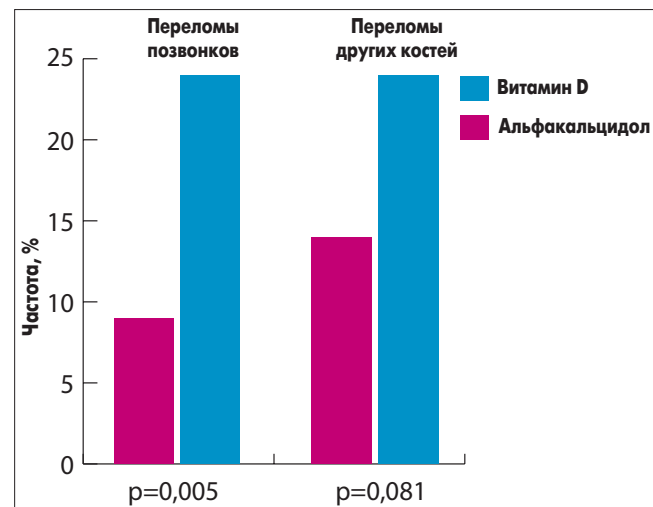


Рис. Влияние препарата Альфа Д<sub>3</sub>-Тева и витамина D на частоту повторных переломов при кортикостероидиндуцированном ОП в течение 3-летнего наблюдения

При более высокой эффективности альфакальцидол сопоставим с витамином D по профилю безопасности, который оценивается прежде всего по частоте гиперкальциемии. Так, в исследовании Nuti et al. (2006) через 18 месяцев уровень кальциемии на фоне терапии витамином D и кальцием и альфакальцидолом оказался практически одинаковым, при этом ни одного случая гиперкальциемии не зафиксировали.

Президент Украинской ассоциации остеопороза, заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор Владислав Владимирович Поворознюк, доклад которого прозвучал на X Зимней школе врачей-интернистов (24-28 февраля 2010 г.), также подчеркнул, что оптимальным выбором у многих пациентов с ОП является альфакальцидол, а не витамин D.



– D-гормон (кальцитриол) играет ключевую роль в поддержании кальций-фосфорного гомеостаза в организме (увеличение абсорбции кальция и фосфатов в кишечнике и реабсорбции кальция в почках) и в процессе костного ремоделирования (усиление минерализации, синтеза факторов роста, уменьшение резорбции кости путем уменьшения синтеза и активности ПТГ, угнетения остеокластов, ингибирования провоспалительных цитокинов). Помимо этого, кальцитриол улучшает состояние нервно-мышечной системы.

Для лечения и профилактики первичного и вторичного ОП, в патогенезе которого центральное место занимает недостаточность D-гормона, используют витамин D и его синтетический аналог, не требующий метаболической активации в почках, альфакальцидол. В организме витамин D превращается в активный гормон кальцитриол под действием двух ферментов – 25-гидроксилазы в печени и костной ткани и 1α-гидроксилазы в почках. Однако в ряде случаев такое превращение затруднено из-за снижения активности почечной 1α-гидроксилазы (при патологии почек, инволюционных изменениях в почках, хронических воспалительных заболеваниях, кортикостероидиндуцированном ОП). Поэтому исходя из центральной роли кальцитриола в формировании костной ткани и снижения активности 1α-гидроксилазы в почках у пациентов с первичным и вторичным ОП для лечения и вторичной профилактики целесообразно использовать активные формы витамина D (про-D-гормона), не нуждающиеся в метаболической активации в почках. Активной формой витамина D является препарат Альфа Д<sub>3</sub>-Тева.

При дефиците кальция, поступающего с пищей, данный препарат можно применять с препаратами кальция для улучшения терапевтического эффекта. Если же поступление этого макроэлемента в организм с пищей достаточное, то Альфа Д<sub>3</sub>-Тева может использоваться и без пищевых добавок кальция. При необходимости, для достижения быстрого антирезорбтивного эффекта, его можно применять в комбинации с бисфосфонатами.

Пожилым пациентам Альфа Д<sub>3</sub>-Тева назначают, как правило, в дозе 0,5 мкг в два приема (возможно повышение до 1 мкг в один прием), у лиц более молодого возраста – 1 мкг/сут в один прием.

Подготовила Наталья Мищенко

