

Витамин D или альфакальцидол (пре-D-гормон) в лечении остеопороза: в чем практическое значение для врача и пациента?

Продолжение. Начало на стр. 47.

В результате двух важнейших последовательных реакций гидроксирования он превращается в активную гормональную форму $1\alpha,25$ -дигидроксивитамин D_3 ($1\alpha,25(OH)_2D_3$ (D-гормон, кальцитриол), либо при избытке D-гормона — в минорную, метаболически неактивную — $24,25(OH)_2D_3$. Первая реакция гидроксирования осуществляется преимущественно в печени (до 90%) и около 10% — внепеченочно (в костной ткани), основной фермент обеспечивающий данную реакцию — микросомальная 25-гидроксилаза. В результате образуется промежуточная биологически малоактивная транспортная форма $25(OH)D$ (кальцидол), поступающая для депонирования в жировую и мышечную ткани. Вторая реакция **1 α -гидроксилирования $25(OH)D$ протекает в основном в клетках проксимальных отделов канальцев коры почек при участии фермента 1 α -гидроксилазы (25-гидроксивитамин D-1- α -гидроксилаза, CYP27B1). Эта реакция является центральной в образовании D-гормона.**

В настоящее время не вызывает сомнений, что все биологические реакции, ранее приписываемые витамину D, на самом деле осуществляются его биологически активной формой (D-гормоном) (табл. 2).

Название	Функция	Биологическая активность
$1\alpha,25(OH)_2D_3$ (кальцитриол, D-гормон)	Гормональная форма витамина D, кальцемический гормон с широким спектром плейотропных эффектов	<ul style="list-style-type: none"> Активирование синтеза кальцийсвязывающих белков (кальбидинов), осуществляющих повышение абсорбции Ca в желудочно-кишечном тракте и его реабсорбции в почках, торможение секреции ПТТ Иммуномодулирующее действие Стимуляция роста и дифференцировки остеобластов (за счет TNFβ) Угнетение остеокластов (за счет TNFβ, угнетение IL-1, IL-6) Воздействие на нервно-мышечный аппарат (улучшение проприорецепции, увеличение пролиферации миоцитов и увеличение силы одиночного сокращения)

Примечание: TNF β — фактор некроза опухоли β ; IL — интерлейкин.

Принимая во внимание особенности метаболизма витамина D в организме человека, можно предположить, что концентрация последнего в крови далеко не всегда сопоставима с концентрацией D-гормона. Данное предположение нашло подтверждение в ходе исследования AIMS, проводимого в группе пожилых пациентов, страдающих остеопорозом (189 женщин и 191 мужчина). Было установлено, что число больных с дефицитом D-гормона, но нормальным уровнем витамина D составило 89,10% и 96,60% среди мужчин и женщин соответственно [4]. Таким образом, большинство исследуемых с дефицитом D-гормона имели нормальный уровень витамина D в крови, что указывает на снижение активности превращения $25(OH)D_3$ в D-гормон в силу уменьшения активности 1α -гидроксилазы в почках.

Остеопороз: классификация, патогенез

В современной медицине остеопороз рассматривается как системное метаболическое заболевание скелета,

характеризующееся уменьшением массы костной ткани в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани [5]. Прочность костей обусловлена многими факторами — их ремоделированием, массой, длиной, толщиной кортикального слоя, архитектурой трабекул, степенью минерализации, жизнеспособностью остеоцитов, наличием микрповреждений. Термин «остеопороз» сам по себе недостаточно полно отображает суть заболевания, учитывая то, что всего лишь 22% мужчин и 44% женщин с недостаточной костной массой имеют диагноз «остеопороз», у остальной массы пациентов диагноз звучал как «остеопения». Основным критерием в данной ситуации является показатель «минеральная плотность кости». Однако и остеопороз, и остеопения — это те состояния, которые уже требуют лечения, а не профилактики.

Классификация остеопороза:

- Первичный остеопороз: постменопаузальный, сенильный, ювенильный, идиопатический.

- Вторичный остеопороз (составляет менее 15% случаев остеопороза) возникает в результате ревматических, эндокринных заболеваний, болезней крови, органов пищеварения (особенно характеризующихся нарушением всасывания в кишечнике), болезней печени, патологии почек, приема лекарственных

препаратов (глюкокортикоидов, антиконвульсантов, иммунодепрессантов, агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, алюминийсодержащих антацидов, гепарина).

Патогенез различных вариантов остеопороза

Рассматривая механизмы, в соответствии с которыми развивается патологический процесс, хотелось бы отметить одну деталь, часто упускаемую из виду, — снижение активности почечного фермента 1α -гидроксилазы и роль этого звена в формировании заболевания.

Один из наиболее рано проявляющихся типов остеопороза — постменопаузальный. Основным патогенетическим механизмом при постменопаузальном остеопорозе является снижение уровня эстрогенов, что является пусковым фактором целой цепи патологических реакций. В первую очередь происходит изменение процессов

апоптоза — уменьшение у остеокластов и увеличение у остеобластов, что приводит к преобладанию процессов резорбции над костеобразованием. Повышение при этом уровня Ca в плазме крови ведет к снижению уровня ПТГ и угнетению активности 1α -гидроксилазы в почках. В результате уменьшается образование D-гормона и снижается его эффективность.

В основе инволютивного остеопороза на первый план выходит возрастное снижение активности 1α -гидроксилазы, что в сочетании с возможным дефицитом поступления витамина D в организм ведет к значительному снижению уровня D-гормона в плазме крови. Снижение уровня последнего приводит к угнетению абсорбции и реабсорбции Ca, увеличению активности остеокластов и угнетению ростовых факторов, нарушению функционирования нервно-мышечного аппарата. Все это, с одной стороны, ведет к усилению процессов резорбции, с другой — в комплексе с инволютивными изменениями в центральной нервной системе повышает частоту спонтанных падений и, соответственно, переломов у пожилых.

К наиболее распространенным можно отнести формы вторичного остеопороза, развившиеся на фоне приема глюкокортикоидов, сахарного диабета и хронической болезни почек. При всех этих формах остеопороза также происходит угнетение в почках превращения витамина D в D-гормон.

Так, при СД на фоне прогрессирующей диабетической нефропатии происходит снижение активности 1α -гидроксилазы в почках, что ведет за собой дефицит D-гормона даже на фоне нормального поступления витамина D в организм. Вторым важным фактором при СД является микроангиопатия, ведущая к развитию хронического мелирита и резорбции кости. Кроме того, абсолютный дефицит инсулина как ростового фактора ведет к снижению выработки коллагена остеобластами. При хронической болезни почек гибель нефронов является пусковым фактором дефицита 1α -гидроксилазы и D-гормона, а также нарушения абсорбции Ca и вторичного гиперпаратиреоза.

Существует ряд факторов, самостоятельно снижающих активность 1α -гидроксилазы: пожилой возраст (старше 65 лет — снижение активности до 50%), снижение клиренса креатинина (менее 65 мл/мин) сопровождается снижением активности 1α -гидроксилазы до 90% от исходного уровня, прием некоторых препаратов (гепарина, тиазидовых диуретиков, антиконвульсантов). По данным Dukas и соавт., полученным в ходе проведения многофакторного анализа в группе лиц (мужчины и женщины) старше 70 лет, низкий клиренс креатинина (менее 65 мл/мин) ассоциирован с уменьшением концентрации D-гормона в сыворотке крови.

Таким образом, из всего вышесказанного очевидно, что одно из

центральных мест в патогенезе различных типов и форм остеопороза занимает снижение активности 1α -гидроксилазы и нарушение образования D-гормона из витамина D.

Учитывая это, можно предполагать, что использование витамина D в качестве лечебного средства у пациентов с остеопенией и остеопорозом малоэффективно. Очень показательным в данной ситуации стало исследование RECORD (Randomized Evaluation of Calcium OR vitamin D — Рандомизированная оценка кальция и витамина D), в котором приняли участие 5292 человека, страдающих остеопенией и остеопорозом, в возрасте 70 лет и старше (4481 (85%) из которых были женщины). Исследование провели с целью изучения эффективности применения витамина D₃ и кальция (отдельно и в комбинации друг с другом) для профилактики вторичных переломов у лиц пожилого возраста. Пациентам в случайном порядке были назначены ежедневно 800 МЕ витамина D₃ перорально, 1000 мг кальция, витамин D₃ (800 МЕ/сут) перорально в сочетании с кальцием (1000 мг/сут) или плацебо. В результате исследования у 698 (13%) из 5292 участников возникли новые переломы, 183 (26%) из которых составили переломы бедра. Количество новых переломов существенно не отличалось в группах участников, принимавших кальций, и тех, кто его не получал (331 (12,6%) из 2617 против 367 (13,7%) из 2675 (относительный риск (ОР) 0,94; 95% ДИ 0,81-1,09); между пациентами, употреблявшими витамин D₃, и теми, кто не принимал его (353 (13,3%) из 2649 против 345 (13,1%) из 2643 (ОР 1,02, ДИ 0,88-1,19), или между теми, кто получили комплексное лечение или же плацебо (165 (12,6%) из 1306 против 179 (13,4%) из 1332 (ОР 1,01, ДИ 0,75-1,36). Таким образом, установлено, что **монотерапия препаратами кальция или витамина D, а также их комбинация не предупреждают развитие вторичных переломов костей у людей пожилого возраста.**

Однако становится перспективным применение препаратов так называемых активных форм витамина D (D-гормона), поскольку они не нуждаются в метаболизме в почечной ткани, что позволяет им сохранять активность даже у пациентов с хронической болезнью почек. К препаратам данной группы относят препараты D-гормона (кальцитриол) и предшественника D-гормона — альфакальцидол.

Альфакальцидол — это пролекарство (пре-D-гормон), которое для превращения в активную форму витамина D₃ не нуждается в метаболизме в почках, а активируется путем гидроксирования в печени и костной ткани. Механизм активации альфакальцидола изображен на рисунке 3.

Исследованиями установлено, что целевой дозой для взрослого человека

является 1 мкг 1 раз в сутки. Альфакальцидол повышает абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике, реабсорбцию кальция в почках, а также ингибирует секрецию ПТГ, что обусловлено прямым действием на транскрипцию гена ПТГ, увеличением концентрации ионизированного кальция в крови и возрастанием количества кальциевых рецепторов на мембранах клеток паращитовидных желез.

Нивелируя дефицит D-гормона, препараты на основе пре-D-гормона разрывают порочный круг патогенеза различных форм остеопороза.

Перечисленные особенности фармакокинетики позволяют использовать альфакальцидол при любых формах остеопороза и получить положительный результат от терапии в случаях неэффективности применения препаратов обычного витамина D.

Эффекты альфакальцидола (Альфа Д ₃ -Тева) в дозе 1 мкг
Замедляет скорость костных потерь при первичном остеопорозе
Уменьшает частоту переломов позвонков и периферических переломов
Более эффективен, чем нативный витамин D, по уменьшению потерь МПКТ, и снижению риска позвоночных и внепозвоночных переломов при первичном остеоартрозе
Стимулирует ростовые факторы, остеобластов и усиливает синтез белкового матрикса, что обеспечивает восстановление правильной костной геометрии
Увеличивает активную абсорбцию Ca ²⁺ в кишечнике и реабсорбцию в почках
Уменьшает болевые ощущения
Способствует улучшению работы нервно-мышечного аппарата

На сегодня оригинальным препаратом альфакальцидола, зарегистрированным на территории Украины, является Альфа Д₃-Тева компании «Тева».

Преимущества альфакальцидола перед нативным витамином D в эффективности абсорбции Ca в кишечнике

было достаточно ярко продемонстрировано в одном из клинических исследований. Наблюдение проводилось в течение 6 месяцев, среди женщин (медиана возраста – 69 лет) с доказанными рентгенологически вертебральными остеопоротическими переломами. Результаты этого исследования опубликованы в международном журнале Osteoporosis International. Было показано, что эффективность абсорбции Ca в кишечнике на фоне приема альфакальцидола даже в малой дозе – 0,5 мкг в сутки – в 2,27 раза выше, чем на фоне приема 1000 МЕ витамина D (Francis, 1996).

О практических преимуществах использования альфакальцидола над препаратами нативного витамина D свидетельствует ряд проведенных исследований. Так, в исследовании J. Ringe и соавт. [6] сравнивали терапевтическую эффективность альфакальцидола и нативного витамина D у пациентов с установленным стероидиндуцированным остеопорозом. Пациенты, длительно получающие глюкокортикостероиды, были разделены на две группы: в группе А (n=103) больные получали 1 мкг альфакальцидола и 500 мг кальция в сутки, в группе Б (n=101) – 1000 МЕ витамина D₃ и 500 мг кальция в сутки. Эффективность терапии оценивали по минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости, а также по количеству возникновений хотя бы одного нового перелома любой локализации. За трехлетний период наблюдения получены достоверные данные увеличения МПКТ поясничного отдела позвоночника на 2,4%, шейки бедренной кости на 1,2% – в группе А, в группе Б – на 0,7% (p<0,0001) и на 1,2% (p<0,006) соответственно. В течение периода наблюдения частота возникновения новых переломов позвонков составила 9,7% в группе А и 24,8% в группе Б; частота возникновения новых невертебральных переломов – 15 и 25% соответственно, новых переломов любой локализации 19,4% в группе А и 40,65% в группе Б. Из результатов данного исследования видно, что пациенты,

принимавшие альфакальцидол, были в 2 раза меньше подвержены риску развития переломов по сравнению с теми, кто принимал препараты обычного витамина D. В то же время у пациентов, получавших альфакальцидол, отмечалось достоверное уменьшение болей в спине по сравнению с пациентами, принимавшими нативный витамин D (p<0,0001). Использование альфакальцидола (Альфа Д₃-Тева) в дозе 1 мкг позволяет в среднем в 2 раза более эффективно предупреждать переломы при любой форме остеопороза.

С.С. Родионовой (ФГУ «Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова Росмедтехнологий», г. Москва) было проведено исследование, включающее наблюдение 80 больных сенильным и постменопаузальным остеопорозом, которым в течение 1-2 лет (в среднем 1,1±0,05) проводилось лечение альфакальцидом. Потеря костной массы до лечения по t-критерию составила -2,172±0,16SD для шейки бедра, -2,656±0,18SD для треугольника Варда, -1,523±0,18SD для большого вертела и -2,879±0,28SD для L3-L4 позвонков. Альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева) назначался в дозах 0,5-1,5 мкг в сутки (доза варьировала в зависимости от исходного уровня кальция в крови пациентов), препараты Ca – в дозе до 1,5 г в сутки. По окончании лечения отмечен прирост МПКТ: для шейки бедра 0,6%, треугольника Варда 2,0%, большого вертела 4,5%, для L2-L4 позвонков 3,2% (p>0,05), что сопровождалось увеличением массы костной ткани, уменьшением выраженности болевого синдрома, увеличением двигательной активности, снижением частоты переломов с 8,8% в течение первого года лечения до 2,2% в течение второго. Проведенное лечение не только предотвратило потерю костной ткани, но и позволило достичь прироста МПКТ нагружаемых отделов скелета, уменьшая тем самым риск патологических переломов. Установлено, что альфакальцидол, использованный для профилактики вторичного остеопороза, оказывает влияние не только на губчатую, но и на кортикальную кость, что имеет главенствующее значение для увеличения ее прочностных свойств.

На сегодняшний день получены данные ряда метаанализов о преимуществе альфакальцидола перед витамином D. Так, согласно данным метаанализа восьми крупных исследований с участием 1960 пациентов с остеопорозом и вертебральными и невертебральными переломами, опубликованном E. Papadimitropoulus в международном эндокринологическом журнале Endocrine Reviews (2002), использование альфакальцидола (Альфа Д₃-Тева) позволяет на 36% снизить частоту вертебральных переломов [14]. Терапия витамином D у данной категории пациентов не приводила к достоверному снижению частоты переломов.

Во всех исследованиях, где для лечения применялся альфакальцидол, наряду с приростом максимальной плотности костной ткани было замечено также его симптоматическое действие в виде уменьшения болевых ощущений.

В заключение хотелось бы отметить, что, несмотря на сложности, возникающие при выборе тактики лечения остеопороза, ориентироваться необходимо на патогенетические механизмы развития заболевания, соответственно чему и

осуществлять выбор лекарственного препарата. Учитывая центральное звено D-гормона в регуляции костного ремоделирования и ключевую роль дефицита 1α-гидроксилазы в патогенезе всех форм остеопороза, витамин D предпочтительней назначать у здоровых или практически здоровых людей для первичной профилактики заболевания, а с терапевтической целью при остеопении или остеопорозе преимущество в назначении следует отдавать пре-D-гормону – альфакальцидолу (Альфа Д₃-Тева), в среднем в 2 раза эффективнее в сравнении с витамином D предупреждающему переломы при остеопорозе.

Сфера применения препарата Альфа Д₃-Тева в лечении остеопороза огромна, однако наиболее высокая эффективность данного препарата отмечается в терапии инволютивного остеопороза, остеопороза на фоне сахарного диабета, глюкокортикоидиндуцированного остеопороза, ренальных остеопатий и других форм вторичного остеопороза.

Альфа Д₃-Тева выпускается в упаковке по 30 капсул в дозировках 0,25, 0,5 и 1 мкг. Как указывалось выше, целевой терапевтической дозой служит 1 мкг 1 раз в сутки; терапию следует начинать с 0,5 мкг (а при хронической болезни почек с 0,25 мкг) 1 раз в сутки, а затем переходить к целевой терапевтической дозировке. Длительность срока лечения – от 8 месяцев до пожизненного приема (при хронической болезни почек), однако уже после первого месяца терапии определяется положительный терапевтический эффект.

Литература

1. Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову. Euler Publishers, Basel, 1996-139 p.
2. Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. // Остеопороз и остеопатии, 1998, – № 3, – с. 2-7.
3. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, – 2005. – 152с.
4. Dukas L., Bischoff H.A., Schacht E., Staehelin H.B., IOF World Congress on Osteoporosis, Lisbon, May 2002, Abstract P229.
5. Древал А.В., Марченкова Л.А. Препараты витамина D и кальция в профилактике и лечении остеопороза: Методические рекомендации. М., 2003.
6. Ринг Дж. Д. Кальций, витамин D и его метаболиты в лечении остеопороза, связанного с длительным применением глюкокортикоидов // РМЖ. – 2002. – Том 10, № 22. – с. 1022.
7. Reginster J., Kuntz D., Verdickt W. et al. // University of Liege, Belgium // Osteoporos Int. 1999; 9 (1): 75-81.
8. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C., Staehelin H.B., Bazemore M.G., Zee R.Y., Wong J.B. Effect of vitamin D on falls. JAMA 2004; 291: 1999-2006.
9. Шварц Г.Я. «Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция», «Русский медицинский журнал», том 17, № 7, 2009 г.
10. E. Schacht, F. Richey, J.-Y. Reginster «The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures», J. Musculoskelet Neuronal Interact 2005; 5(3): 273-284.
11. Бондарь И.А., Климентов В.В., Королева Е.А. «Альфакальцидол в коррекции фосфорно-кальциевого обмена у больных с хронической болезнью почек», «Русский медицинский журнал», том 16, № 7, 2008 г.
12. Holik M.F. Vitamin D deficiency. // New Engl J Med., 2007; 357: 266-281.
13. Dukas L., Schacht E., Mazor Z., Staehelin H.B. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. Osteoporos Int 2005; 16:198-203.
14. Papadimitropoulus E. et al. Endocrine Reviews (2002), 23(4): 560-569.

Подготовил **Антон Пройдак**

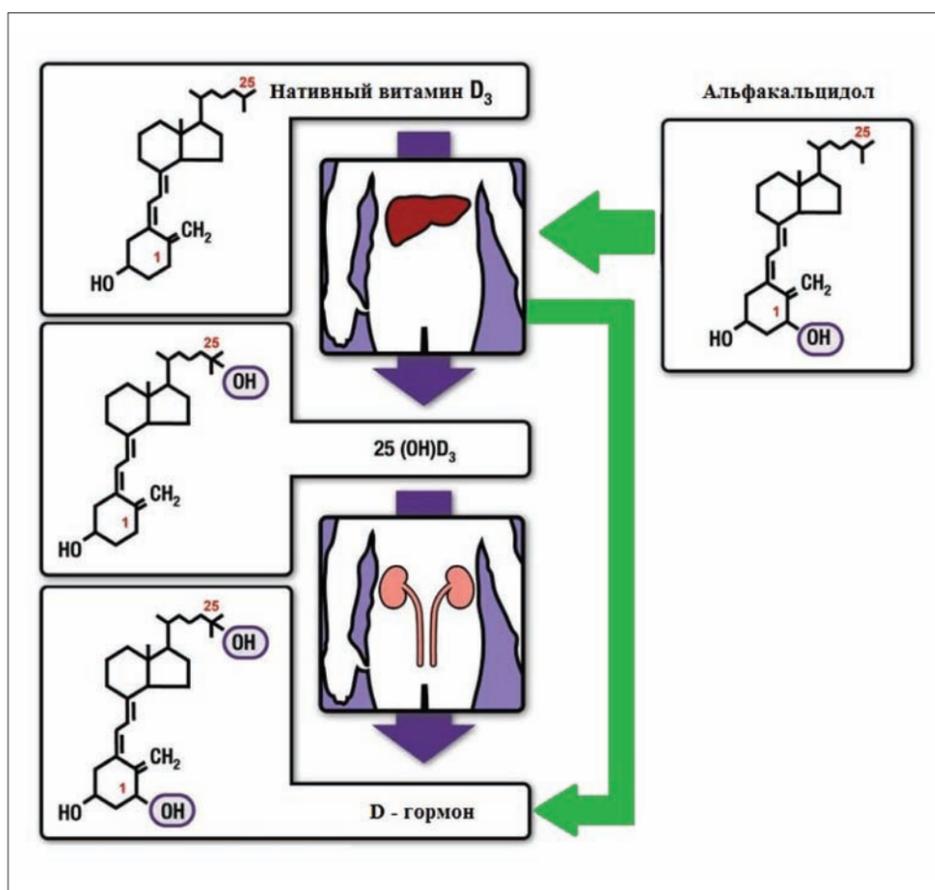


Рис. 3. Механизм активации альфакальцидола