

ВЛИЯНИЕ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА НА ПРОЧНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И СИЛУ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ. РИСК ПАДЕНИЙ И ПЕРЕЛОМОВ

Е. Шахт, Ф. Ричи¹, Дж. В. Реджинстер¹

Университетская клиника Балгроста, Цюрих, Швейцария

¹*Университет в Льеже, Бельгия*

Увеличение ожидаемой продолжительности жизни — одно из достижений нашего времени. Однако долголетие неизбежно сопряжено с ростом распространенности так называемых возрастных заболеваний, что оказывает влияние на организационные и финансовые аспекты функционирования системы здравоохранения в целом. Среди таких возрастных патологий важное место занимает остеопороз.

Остеопоротические переломы, особенно переломы шейки бедра, характеризующиеся высокой летальностью, встречаются все чаще и представляют собой серьезную проблему и для самих больных, и для их родственников. Пожилые люди опасаются возникновения перелома шейки бедра больше, чем любого другого «возрастного» заболевания, поскольку такие переломы часто ограничивают способность передвигаться и ведут к утрате самостоятельности в повседневной жизни. И эти страхи вполне обоснованы.

В настоящее время одним из приоритетных направлений медицины являются исследования возможностей снижения частоты случаев переломов шейки бедра у лиц пожилого возраста.

Первичный остеопороз в пожилом возрасте

Остеопороз — основная причина переломов — представляет собой многофакторное заболевание, сопровождающееся снижением минеральной плотности костной ткани и ее

прочности, а также нервно-мышечной недостаточностью. Хотя считается, что степень хрупкости костей определяется в первую очередь общей массой костной ткани, это позволяет лишь отчасти объяснить высокий риск переломов на фоне остеопороза. С возрастом снижается в первую очередь именно прочность костной ткани, а не ее масса. Трабекулы становятся тоньше, и вследствие перфорации горизонтальных поддерживающих балок трабекулярная сеть распадается. На прочность костей влияет множество факторов — их ремоделирование, масса, длина, толщина кортикального слоя, архитектура трабекул, наличие микроповреждений, степень минерализации, жизнеспособность остеоцитов и т. д.

Выраженность нервно-мышечной недостаточности находится в прямой зависимости от степени минерализации костной ткани. Одновременно со снижением плотности костей наблюдается уменьшение мышечной силы, дегенерация мышечных волокон (саркопения), развивается нервно-мышечный дефицит, нарушается походка, теряется устойчивость тела в пространстве. В сочетании с замедленной реакцией эти нарушения ведут к падениям, обусловленным не обмороками, а локомоторными (двигательными) расстройствами. Учитывая то, что падения у пожилых происходят в сторону (вправо либо влево), а не вперед, удар приходится по бедру. Кроме того, следует иметь в виду, что с возрастом умень-

шается и масса мягких тканей, окружающих, например, область тазобедренных суставов. Вследствие указанных причин после 75 лет частота встречаемости переломов шейки бедра резко возрастает.

Переломы позвонков могут возникать спонтанно, и связаны они именно с остеопорозом. Хотя остеопороз и является фактором риска переломов других костей, в отличие от переломов тел позвонков он не провоцирует их спонтанные переломы.

Обоснование терапии альфакальцидолом

С точки зрения дифференцированного подбора лечения необходимо четко разграничивать остеопорозные и вызванные падениями переломы. Фраза «нет падения — нет перелома» вполне соответствует истине. Поэтому образовательные программы по профилактике остеопорозных переломов должны ставить своей целью не только увеличение массы костной ткани, но и в значительной степени модифицирование других факторов риска переломов.

У пациентов пожилого возраста обоих полов для остеопороза характерна перестройка структуры костной ткани, обусловленная дефицитом не только половых гормонов и инсулиноподобного фактора роста (ИФР), но и витамина D в сочетании с ослаблением синтеза D-гормона (активного метаболита витамина D — кальцитрола) в почках и костях. Кроме того, отмечается уменьшение плотности рецепторов D-гормона (VDR) и/или снижение аффинности этих рецепторов к D-гормону в органах-мишенях. В принципе возрастная саркопения является следствием дегенерации т.н. быстрых мышечных волокон II типа на фоне резкого снижения концентрации ИФР-1 и нарастания уровня цитокинов, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли α (ФНО- α). Следует также принимать во внимание уменьшение концентрации D-гормона и высокий уровень паратиреоидного гормона (ПТГ). В опытах на мышцах с делецией гена VDR было установлено, что отсутствие этих рецепторов ведет к возникновению аномалий структуры мышечных волокон вне зависимости от вторич-

ных метаболических расстройств (т.е. гипокальциемии или гиперпаратиреоза), а лечение D-гормоном, определяющим нормальную дифференцировку миоцитов, позволяет компенсировать патологические изменения VDR⁺ миоцитов. Этапы синтеза витамина D и основные его эффекты в схематически представлены на рисунке.

Индивидуальная эффективность природного витамина D по сравнению с активными аналогами D-гормона при остеопорозе остается предметом активных дискуссий. В данном аспекте целесообразно вспомнить особенности метаболизма витамина D в организме (см. рис.) и общие моменты в патогенезе различных форм остеопороза. Так, витамин D (поступающий с пищей или образующийся в организме в процессе эндогенного синтеза) является гормонально неактивным и для оказания своего эффекта обязательно должен пройти два этапа метаболизма — первый — гидроксирование в печени с образованием промежуточной, малоактивной формы 25(OH)D и гидроксирование в почках с образованием наиболее значимой активной формы 1,25(OH)₂D — D гормона. При всех формах остеопороза, а в особенности при инволютивном и ГКС-индуцированном, развивается снижение активности 1 α -гидроксилазы — почечного фермента обеспечивающего превращение 25(OH)D в D гормон. Достаточно часто дефицит D гормона не сопровождается дефицитом витамина D, что подтвердили в 2002 г. результаты исследования Dukas и соавт. Действительно, в случае дефицита витамина D целесообразность назначения витамина D и кальция не вызывает сомнений, в то время как при отсутствии такого дефицита лечение витамином D вряд ли необходимо. В настоящее время витамин D считается не лекарственным препаратом, а пищевой добавкой (микронутриентом). Поскольку завершающие стадии метаболизма в почках 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] с образованием активной формы 1 α ,25-дигидроксивитамина D (кальцитриол/D-гормон) регулируются по механизму обратной связи, витамин D в виде пищевой добавки не влияет существенно образом на уровень образования D-гормона.

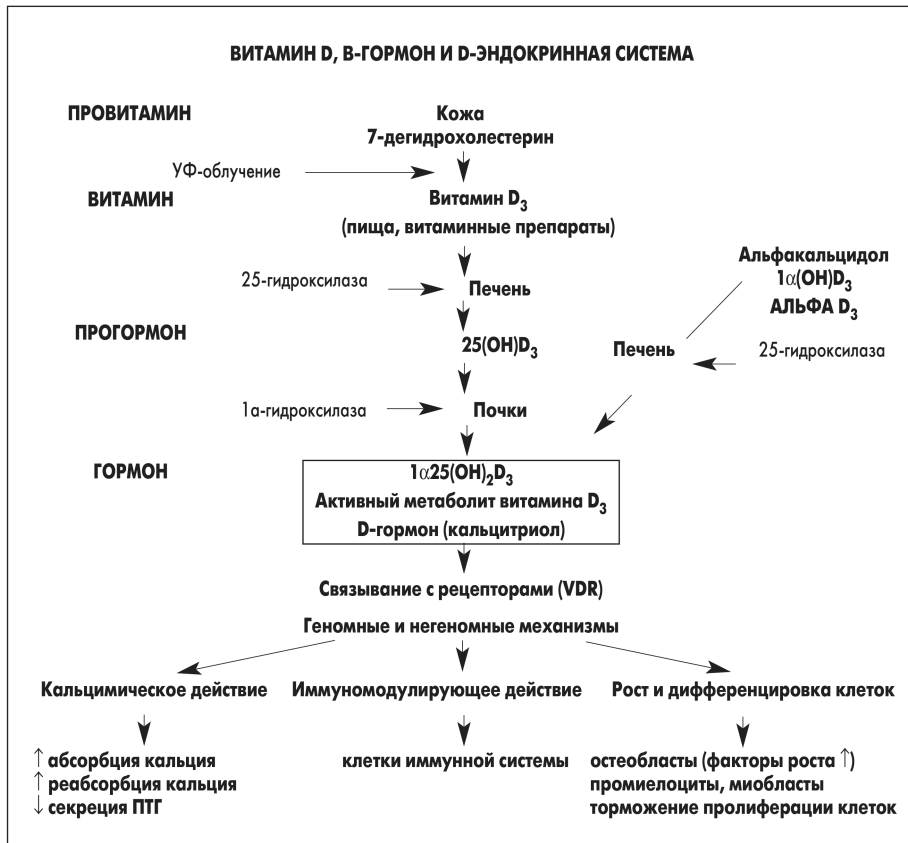


Рис. Образование витамина D, его метаболизм и основные биологические эффекты.

Следовательно, в отсутствие дефицита витамина D более заметное терапевтическое воздействие на кости, мышцы и другие органы-мишени окажут аналоги D-гормона. При недостаточности D-гормона (вследствие ингибирования 1α -гидроксилазы в почках), у лиц пожилого возраста, пациентов с нарушением функций почек, нефропатиями, артериальной гипертензией, хроническими воспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит, болезнь Крона, хронические обструктивные болезни легких), сахарным диабетом 1 типа, атеросклерозом и сердечной недостаточностью развивается устойчивость к витамину D в виде пищевой добавки. То же самое можно наблюдать в случае снижения плотности VDR или уменьшения аффинности рецепторов к D-гормону в органах-мишенях — желудочно-кишечном тракте, костях, мышцах, у лиц старческого возраста или больных, находящихся на глюкокортикоидной терапии. *Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева)*, представляющий собой аналог активного метаболита витами-

на D, является пролекарством, активирующимся в печени и костной ткани до D-гормона. Таким образом, недостаточность D-гормона можно компенсировать и в обход системы регуляции в почках. В ходе клинических испытаний с назначением D-гормона гиперкальциемия возникала крайне редко. Устойчивость к витамину D вследствие дефицита VDR также можно преодолеть с помощью аналогов D-гормона, поскольку они модулируют процессы экспрессии и активации самих VDR.

Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева) индуцирует активное всасывание кальция и фосфата, способствует минерализации скелета и нормализует нервно-мышечную проводимость. D-гормон — один из ключевых эндокринных факторов регуляции образования паратгормона. Усиливая всасывание кальция, аналоги D-гормона опосредованно подавляют продукцию паратгормона, функции которого обычно нарастают в пожилом возрасте. Не менее важное значение придается и подавлению эффектов паратгормона

Нативный витамин D или активные аналоги D-гормона (Альфакальцидол)?

Витамин D	Альфакальцидол
<ul style="list-style-type: none"> • Пищевая добавка. • Эффективен только у пациентов с дефицитом витамина D ($25(\text{OH})\text{D} < 30$ нмоль/л или < 12 нг/мл). • В случае нормального уровня витамина D в организме пациента не приводит к дополнительному повышению уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Кальцитриол, D-гормон), что связано с жесткой системой саморегуляции в почках. • Пациенты с дефицитом D-гормона (ингибция 1-α-гидроксилазы) и/или снижением количества и функциональной способности рецепторов D-гормона (VDR) не отвечают на терапию нативным витамином D. 	<ul style="list-style-type: none"> • Медикаментозная терапия (не только в случаях снижения почечной активности). • Предшественник Кальцитриола (D-гормона), активируется в печени и костной ткани. • Повышает уровень D-гормона в органах-мишенях (не в сыворотке крови!) как у пациентов с дефицитом витамина D, так и у пациентов с его нормальным уровнем. • Повышение уровня D-гормона приводит к снижению уровня ПТГ, нормализует процессы костного ремоделирования и увеличивает прочность кости, повышает силу мышц и нейромышечную координацию, снижает риск падений и переломов. • Дефицит D-гормона можно восполнить, минуя систему саморегуляции в почках. • Резистентность к витамину D может быть эффективно преодолена путем коррекции дефицита VDR и повышения их чувствительности в различных органах-мишенях.

на кость. D-гормон препятствует высвобождению провоспалительных цитокинов, уровень образования некоторых с возрастом начинает нарастать; они не только служат факторами активации остеокластов и ускорения резорбции костной ткани, но и провоцируют уменьшение мышечной массы.

Все это обуславливает пролиферацию остеобластов и их дифференцировку. Кроме того, повышение плотности костной ткани под влиянием D-гормона связывают также с ускорением синтеза коллагена I типа и белков костного матрикса, например остеокальцина и остеопонтинина (как *in vitro*, так и *in vivo*), которые играют важную роль в минерализации и метаболизме костной ткани.

На экспериментальной модели постменопаузального остеопороза у овариэктомизированных крыс были получены гистоморфометрические и биохимические данные, доказывающие, что при пероральном введении альфакальцидол (Альфа Д3-Тева) дозозависимо подавляет процессы резорбции костной ткани остеокластами (в отличие от их «стимуляции» в условиях *in vitro*). В последнее время установлено, что альфакаль-

цидол тормозит остеокластогенез *in vivo* за счет уменьшения пула предшественников остеокластов в костном мозге. В отличие от типичных ингибиторов резорбции костной ткани, таких как эстрогены и бисфосфонаты, альфакальцидол способствует образованию костной ткани, а не только препятствует ее резорбции, затрагивая тем самым оба процесса костного ремоделирования. Так, Shiraiishi и соавт. оценивали механическую прочность костей у 8-месячных крыс после овариэктомии — бедренной кости с помощью теста на прочность при изгибе в трех точках и тел позвонков в компрессионном тесте. В этом исследовании было установлено, что альфакальцидол (Альфа Д3-Тева) повышает минеральную плотность костей и их прочность с большей эффективностью, чем нативный витамин D в виде пищевой добавки, а по степени всасывания кальция таких отличий не выявлено. Положительное влияние альфакальцидола на микроструктуру костей подтверждают и результаты микро-КТ-сканирования. Кроме того, после удаления у крыс паращитовидных желез и на фоне постоянных инфу-

зий паратгормона альфакальцидол оказывает прямой анаболический эффект в отношении массы костной ткани и прочности костей вне зависимости от уровня всасывания кальция и подавления активности паратгормона.

Обоснование лечения саркопении в пожилом возрасте аналогами D-гормона (альфакальцидол):

- Мышечная и нервная ткань содержат рецепторы D-гормона (VDR).
- С возрастом плотность VDR в мышечной ткани уменьшается.
- У мышей с делецией гена VDR мышечные волокна тоньше из-за нарушения дифференцировки мышечных клеток.
- В миобластах D-гормон компенсирует указанные аномалии.
- На фоне лечения альфакальцидолом у лиц пожилого возраста увеличивается количество быстрых мышечных волокон II типа
- D-гормон регулирует метаболизм кальция в мышечной ткани (кальций контролирует процессы сокращения и расслабления мышц). В отсутствие дефицита витамина D (49-59 нмоль/л) прием больными ревматоидным артритом или остеопенией альфакальцидола в дозе 1 мкг ежедневно позволяет значительно нарастить мышечную силу (на 60%), в то время как пищевая добавка — витамин D в ежедневной дозе 1000 МЕ — вызывает улучшение этого показателя лишь на 18%.

Ухудшение функций почек сказывается на метаболизме D-гормона. Согласно данным Dukas и соавт., полученным в ходе проведения мультивариабельного контролируемого анализа в группе лиц (мужчины и женщины) старше 70 лет, низкий клиренс креатинина (КК менее 65 мл/мин) ассоциирован с уменьшением концентрации D-гормона в сыворотке крови и 4-кратным повышением

риска падений по сравнению с испытуемыми с нормальным КК. После 36 недель лечения альфакальцидолом в дозе 1 мкг/сут риск падений на фоне низкого КК уменьшился на 71%.

В целом же альфакальцидол способен значительно сократить частоту переломов костей. Так, на фоне терапии альфакальцидолом в ежедневной дозировке 1 мкг частота переломов шейки бедра у больных с инсультами снижается уже через 6 месяцев, а у пожилых людей с болезнью Паркинсона (т.е. у лиц, склонных к падениям) — через 18 месяцев. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что эффективность ралоксифена, бисфосфонатов (алендронат, ризендронат) и эстрогенов в отношении сокращения частоты падений сомнительна. Следовательно, двойной характер влияния аналогов D-гормона, с одной стороны, на костную, а с другой — на мышечную ткань, а конкретнее — на частоту падений и переломов вследствие остеопороза — можно считать уникальным.

Немаловажным является тот факт, что положительный эффект альфакальцидола и кальцитриола в отношении мышечных волокон II типа, повседневной двигательной активности в пожилом возрасте, мышечной силы у пациентов с ревматоидным артритом и сокращения частоты падений у людей старческого возраста не связан с коррекцией возрастного дефицита витамина D (как в других исследованиях), поскольку в большинстве случаев уровень витамина D в крови находился в границах нормальных значений (табл. 1).

Согласно результатам проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний и проспективного когортного эпидемиологического исследования аналога D-гормона повышают минеральную плотность костной ткани и сокращают частоту переломов как тел позвонков, так и других костей. Данные, представленные в недавно опубликованном метаанализе, который проводился двумя независимыми группами ученых из США (методологическая группа по остеопорозу) и Канады (экспертная группа исследования остеопороза), свидетельствует о большей эффективности

«гидроксилированного витамина D» (альфакальцидол, кальцитриол) по сравнению с витамином D в виде пищевой добавки. Аналоги D-гормона оказывают более заметное влияние на минеральную плотность костной ткани, чем витамин D. В конце последнего года лечения препаратами D-гормона и альфакальцидола разница между подгруппами оказалась статистически достоверной по сравнению с исходными показателями как для костей предплечья ($p < 0,01$), так и для всего скелета в целом ($p < 0,03$). Есть как прямые, так и косвенные указания на то, что аналоги D-гормона могут служить средством профилактики переломов тел позвонков (RR=0,64 при 95 % ДИ 0,44-0,92), причем более эффективным, чем витамин D. Характеристика эффектов активных метаболитов витамина D и рекомендации по их применению в профилактике и лечении остеопороза представлены в табл. 2 и 3.

Степень уменьшения риска переломов тел позвонков на фоне лечения D-гормоном аналогична таковой для бисфосфонатов или ралоксифена.

В ходе второго метаанализа было установлено положительное влияние аналогов D-гормона на массу костной ткани и, что еще более важно, снижение риска переломов тел позвонков на фоне приема этих препаратов (RR = 0,53 при 95 % ДИ 0,47-0,60). Кроме того, показано, что уменьшается риск переломов и других костей (RR = 0,34 при 95 % ДИ 0,16-0,71). Тот факт, что результаты двух независимых метаанализов совпали, служит весьма веским дополнительным доказательством в пользу эффективности аналогов D-гормона (альфакальцидола) как средств профилактики переломов тел позвонков.

Наконец, согласно данным недавно завершеного метаанализа при постменопаузальном остеопорозе аналоги D-гормона предотвращают потерю массы костной ткани тел позвонков и сокращают частоту переломов тел позвонков и других костей более эффективно, чем витамин D в виде пищевой добавки.

Благоприятное влияние аналогов D-гормона на массу костной ткани, профилактику падений и переломов при постменопау-

зальном/возрастном остеопорозе сочетается с низкой частотой побочных эффектов. Так, по результатам одного из постмаркетинговых наблюдательных исследований, выполнявшегося в когорте из 13 550 пациентов с остеопорозом, частота их побочных эффектов не превышает 1,1 %, причем лишь у 0,22 % больных выявлена гиперкальциемия при отсутствии камней в почках. Оценивая уровень кальция в крови на момент начала лечения, а затем каждые 3-6 месяцев, можно полностью избежать возникновения гиперкальциемии.

Остеопороз на фоне воспалительных заболеваний/приема глюкокортикоидных препаратов

Глюкокортикоидные средства (ГКС) широко используют в клинической практике, особенно при лечении хронических заболеваний. Несмотря на несомненную терапевтическую эффективность, длительное лечение этими препаратами зачастую имеет серьезное побочное действие, которое может спровоцировать патологические состояния, не уступающие по своей значимости основному заболеванию. Одним из таких побочных эффектов является остеопороз, возникновение которого связано не только с пролонгированным приемом ГКС в таблетках, но и отрицательным влиянием основного заболевания на метаболизм костной ткани.

Механизм влияния ГКС на костную ткань является многофакторным. Патологические эффекты ГКС на метаболизм костной ткани и гомеостаз кальция заключаются в ухудшении всасывания кальция в кишечнике, усилении его экскреции через почки, подавлении функций остеобластов, активации апоптоза остеоцитов, ускорении резорбции костной ткани под действием остеокластов и развитии миопатий.

Одним из важнейших звеньев патогенеза ГКС-индуцированного остеопороза является прямое ингибирование 1α -гидроксилазы в почках на фоне повышенного уровня ФНО- α . Кроме того, ГКС подавляют действие половых гормонов и гормонов роста на костную ткань. Недавно было установлено, что эти препараты ингибируют экс-

Характеристика эффектов активных метаболитов витамина D при профилактике и лечении остеопороза (заключение по разделу из клинических рекомендаций «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение» 2008 г.)

- Активные метаболиты витамина D способны замедлять скорость костных потерь при первичном остеопорозе (A).
- Активные метаболиты витамина D уменьшают частоту переломов позвонков и периферических переломов (A).
- По влиянию активных метаболитов витамина D на снижение риска переломов проксимального отдела бедра данные противоречивы (B).
- Активные метаболиты витамина D более эффективны, чем нативный витамин D, по уменьшению потерь МПК и снижению риска позвоночных и внепозвоночных переломов при первичном остеопорозе (A).
- Кальцитриол может использоваться для профилактики потерь МПК у пациентов после трансплантации органов (A).
- Активные метаболиты витамина D более эффективны, чем нативный витамин D, для снижения риска падений (A).
- Снижение риска падений при применении активных метаболитов витамина D больше у лиц с низким клиренсом креатинина (менее 60 мл/мин) (B).
- Использование комбинации активных метаболитов с бисфосфонатами (алендронат, этиндронат) приводит к увеличению МПК позвоночника и шейки бедра, снижению риска переломов позвонков и периферических переломов и снижению риска падения (C).

Примечание. A, B, C, D — уровни медицинской доказательности. МПК — минеральная плотность кости.

Рекомендации по применению препаратов активных метаболитов витамина D для профилактики и лечения остеопороза (заключение по разделу из клинических рекомендаций «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение» 2008 г.)

- Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) могут применяться при лечении первичного остеопороза, в том числе в составе комбинированной терапии с бисфосфонатами (A).
- Длительное использование активных метаболитов витамина D требует контроля кальция крови (A).
- По влиянию активных метаболитов витамина D на снижение риска переломов проксимального отдела бедра данные противоречивы (B).
- Активные метаболиты эффективны для снижения риска падений, особенно у лиц с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин (A).
- При назначении активных метаболитов необходимо обеспечить поступление кальция в организм пациента, не менее 500 мг/сут. (D).

Примечание. То же, что в таблице 2.

прессию рецепторов D-гормона (VDR). На фоне хронических воспалительных заболеваний провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α), как известно, индуцируют резорбцию костной ткани. Однако в последние годы были получены новые данные, согласно которым некоторые цитокины, например ФНО- α , также тормозят процессы остеогенеза. В высоких дозах ГКС снижает экспрессию ИФР-1 и ИФР-2,

вызывая тем самым атрофию мышц диафрагмы. ФНО- α и другие цитокины (ИЛ-1 и ИЛ-6) активируют протеолиз в мышечной ткани, что также способствует атрофии мышц. ГКС и цитокины напрямую блокируют пути передачи сигналов, опосредованных ИФР-1.

При разработке стратегий профилактики и лечения самое пристальное внимание следует уделять тому факту, что частота

встречаемости падений и переломов костей (не тел позвонков) увеличивается особенно быстро после первых трех месяцев перорального лечения ГКС и постепенно снижается на фоне их отмены.

Обоснование назначения альфакальцидола (Альфа Д3-Тева) с профилактической и лечебной целью

Результаты недавно завершившихся исследований позволяют предположить, что неблагоприятное воздействие ГКС на костную и мышечную ткань можно купировать назначением аналогов D-гормона. Как уже говорилось, ФНО- α подавляет функционирование 1α -гидроксилазы в почках, препятствуя тем самым активации витамина D в органах-мишенях. Дефицит D-гормона можно восполнить, используя аналоги D-гормона, но не витамин D. То же самое справедливо и в случае уменьшения плотности VDR, вызываемого ГКС, поскольку на фоне применения аналогов D-гормона его концентрация оказывается достаточной для активации VDR. В условиях *in vitro* D-гормон тормозит индуцированный ФНО- α апоптоз остеобластов. *In vivo* этот феномен удалось воспроизвести на экспериментальной модели остеопатии воспалительного генеза — патологического процесса, ответственного за потерю костной массы при ревматоидном артрите. Аналоги D-гормона обладают высокоспецифичным иммунорегулирующим действием в отношении T-лимфоцитов, которое заключается в индукции толерогенных антиген-презентирующих клеток, снижении числа T-хелперов, увеличении пула супрессоров и изменении профиля цитокинов (за счет уменьшения синтеза провоспалительных цитокинов и повышения выработки противовоспалительных цитокинов). Развитие этих эффектов показано в экспериментах с использованием моделей различных аутоиммунных заболеваний.

Если принять во внимание особенности патогенеза стероидного остеопороза и потери массы костной ткани на фоне воспалительного процесса (следствием чего является возникновение переломов), то эффективность альфакальцидола (Альфа Д3-Тева) в терапии этой формы остеопороза становится

очевидной. Результаты опытов на животных свидетельствуют о том, что альфакальцидол усиливает прочность костей в большей степени, чем витамин D. Это особенно важно с учетом того, что при этой форме остеопороза прочность костной ткани начинает снижаться уже на ранних этапах. Согласно данным клинических испытаний, назначение этих препаратов при остеопорозе, вызванном ГКС, способствует нарастанию либо стабилизации минеральной плотности костной ткани по сравнению с контрольной группой.

Представленные новые данные свидетельствуют о том, что в комбинации с традиционной иммуносупрессивной терапией D-гормон оказывает синергический иммуномодулирующий эффект, позволяя тем самым сократить дозы мощных, но токсичных и дорогих препаратов (т.е. циклоспорина и ГКС), используемых для подавления реакций отторжения после трансплантации органов, при этом частота случаев отторжения, инфекционных осложнений и смертельных исходов существенным образом не меняется.

Наконец, при проведении метаанализа результатов клинических испытаний с назначением аналогов D-гормона выяснилось, что даже на фоне применения ГКС масса костной ткани остается стабильной. Кроме того, использование аналогов D-гормона при стероидном остеопорозе достоверно сокращает частоту переломов тел позвонков по сравнению с отсутствием лечения, плацебо, приемом пищевых добавок с витамином D и/или кальцием. В совокупности все представленные данные служат мощной доказательной базой того, что назначение аналогов D-гормона пациентам, находящимся на терапии высокими дозами ГКС, позволяет поддерживать стабильную массу костной ткани. Эксперты Американской коллегии ревматологии учли этот факт при разработке соответствующих руководств.

Эффективность витамина D и альфакальцидола также сравнивали у больных ревматоидным артритом (РА). Было отобрано 65 человек, страдающих РА (средний возраст 65 лет), который сопровождался остеопенией; критерием включения считал-

ся нормальный уровень витамина D в крови. После рандомизации испытуемым назначали витамин D (1000 МЕ/сут) или альфакальцидол (1 мкг/сут) на 4 недели. Все пациенты дополнительно получали кальций (500 мг/сут). Через 4 недели выяснилось, что альфакальцидол достоверно эффективнее снижает экскрецию с мочой маркера резорбции костной ткани — N-концевого телопептида коллагена I типа (NTx), а также оказывает более выраженное положительное влияние на содержание паратгормона ($p < 0,003$ и $p < 0,002$, соответственно). Статистически значимое уменьшение суммы баллов по шкале болевого синдрома наблюдалось только в группе альфакальцидола. Не исключено, что это связано с падением концентрации ФНО- α ($p < 0,05$), которое происходит только на фоне приема альфакальцидола. Кроме того, у пациентов этой группы возросла и сила скелетных мышц ($p < 0,05$), что также может быть ассоциировано со снижением титров ФНО- α , который, как известно, вызывает атрофию мышц. При вторичном остеопорозе, спровоцированном ревматическими заболеваниями воспалительного генеза, альфакальцидол может рассматриваться как один из основных терапевтических препаратов.

Цель еще одного из недавно завершившихся парных исследований заключалась в том, чтобы сравнить терапевтическую эффективность альфакальцидола и витамина D у лиц с далеко зашедшим стероидным остеопорозом. Пациентов на длительной терапии ГКС рандомизировали для назначения 1 мкг/сут альфакальцидола + 500 мг/сут кальция (группа А, $n = 103$) или 1000 МЕ витамина D + 500 мг/сут кальция (группа Б, $n = 101$). За 3 года, в течение которых проходило исследование, минеральная плотность костной ткани тел позвонков поясничного отдела в группе А возросла на 2,4 %, а в группе Б — снизилась на 0,8 % ($p < 0,0001$). За этот период хотя бы один случай перелома тел позвонков был диагностирован у 9,7 % пациентов первой группы и 24,8 % — второй (RR = 0,61 при 95 % ДИ 0,24-0,81; $p = 0,005$). В соответствии с частотой переломов в группе альфакальцидола отмечено более выраженное ослабление интенсив-

ности костей в спине, чем в группе витамина D ($p < 0,0001$). Побочные эффекты лечения в обеих группах были выражены достаточно слабо — у трех больных из группы А и двух из группы Б выявлена гиперкальциемия. Следовательно, альфакальцидол в сочетании с кальцием в среднем в 2 раза эффективней в предотвращении переломов у пациентов с развитым остеопорозом, чем витамин D в комбинации с кальцием.

Благодаря плейотропному характеру влияния на костную и мышечную ткань, иммунную систему альфакальцидол может рассматриваться в качестве препарата выбора в терапии стероидного остеопороза.

Выводы и перспективы

В настоящее время мы располагаем обширным арсеналом различных подходов к увеличению минеральной плотности костей, но зачастую врачи недооценивают другие важные параметры, характеризующие состояние костной ткани и влияющие на риск переломов, в частности ее прочность. В отдельных случаях игнорируются такие факторы, как возрастное ослабление мышечной силы и нарушение устойчивости тела и походки, что также влечет за собой повышение риска падений и переломов.

Чтобы нормализовать силу мышц и вернуть сбалансированность положения тела в пространстве, нельзя ограничиваться только разработкой комплекса физических упражнений, следует подбирать и лекарственные препараты со специфическим механизмом действия (как монотерапию или в комбинации). Установлено, что аналоги D-гормона, например альфакальцидол (Альфа Д3-Тева), положительно влияют на процессы ремоделирования костной ткани и микроархитектонику костей. Результаты исследований по остеопорозу свидетельствуют о том, что препараты этого класса предотвращают потерю костной массы и сокращают частоту переломов (как тел позвонков, так и бедра) в среднем в 2 раза эффективнее, чем пищевые добавки с витамином D. В случае ГКС-индуцированного остеопороза аналоги D-гормона препятствуют резорбции костной ткани тел позвонков. В этом плане аналоги D-гормо-

на могут рассматриваться как весьма перспективные средства для усиления прочности костей и профилактики переломов в результате остеопороза. Уникальной является способность этих препаратов влиять одновременно на функции мышц и нейромышечную координацию, что и обуславливает положительный эффект — снижение частоты падений и связанных с ними переломов. Эти свойства выгодно отличают указанные лекарственные средства от всех других фармакологических препаратов, назначаемых при остеопорозе. Не следует забывать и о том, что аналоги D-гормона модулируют иммунный ответ и гомеостаз цитокинов.

Статья напечатана в сокращении («Русский медицинский журнал», том 17, № 9, 2009 г.).

На сегодняшний день в Украине под торговой маркой «Альфа ДЗ-Тева» зарегистрирован оригинальный альфакальцидол производства израильской компании «Тева». Препарат выпускается в виде мягко-желатиновых капсул в дозировке 0,25 мкг, 0,5 мкг и 1 мкг. Согласно результатам многих клинических исследований целевой терапевтической дозой при различных формах остеопороза альфакальцидола (Альфа ДЗ-Тева) является 1 мкг 1 раз в сутки.