

МЕСТО АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА В УЛУЧШЕНИИ ФУНКЦИЙ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПАДЕНИЙ

Известно, что действие $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ опосредовано связыванием со специфическими рецепторами, получившими название витамин D-рецепторов (PBD), которые экспрессируются на поверхности различных клеток в том числе и скелетных мышц. Таким образом, D-гормон оказывает широкий спектр эффектов в отношении мышечной ткани. Наряду с такими широко известными функциями, которые выполняет D-гормон (а именно поддержание кальциевого гомеостаза, участие в процессах развития скелета, костного ремоделирования), он также оказывает влияние на функцию скелетных мышц. Он участвует в поддержании гомеостаза кальция в клетках скелетных мышц, благодаря контролю экспрессии генов, а также посредством запуска негеномного механизма, включающего гормон-рецепторные взаимодействия, результатом которых является инициация различных сигнальных каскадов внутри клеток-мишеней.

Мышечные клетки могут локально продуцировать активную форму D-гормона — $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Так, на экспериментальной модели регенерирующих клеток скелетных мышц мышей продемонстрировано наличие биоактивности фермента CYP 27B1 — 25-гидроксивитамин D-1 α -гидроксилазы, обычно определяемой в клетках почек и ответственной за синтез $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [1]. Предполагается, что $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ влияет на мышечные функции посредством взаимодействия с PBD, регулируя таким образом транскрипцию и стимуляцию синтеза белка *de novo* [2]. Также D-гормон стимулирует повышение уровня кальция в клетках скелетных мышц путем активации сигнального каскада, который способствует высвобождению Ca^{2+} из депо и входу из межклеточного пространства в клетку через потенциалзависимые L-каналы и депо-оперируемые Ca_2^+ -каналы [3]. Еще одним характерным для D-гормона биологическим эффектом является участие в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток скелетных мышц. Таким образом, D-гормон играет важную роль как в дифференцировании и пролиферации клеток скелетных мышц, так и в реализации Ca^{2+} -зависимых механизмов, являющихся центральными в процессе мышечного сокращения [4].

При дефиците D-гормона возможно нарушение нормального функционирования нервно-мышечного аппарата. Это обусловлено прежде всего тем, что проведение нервных импульсов от двигательных нервных волокон на поперечно-полосатые мышцы и сократимость последних являются Ca^{2+} -зависимыми процессами. Наряду с этим

процессы всасывания кальция и необходимый уровень физической активности требуют адекватного уровня витамина D в крови. Низкий уровень витамина D в сыворотке крови ассоциируется с мышечной слабостью, повышенной хрупкостью костной ткани, а также падениями и переломами [2]. Кроме того, дефицит D-гормона связан с развитием диффузной мышечной боли, которую в основном отмечают в проксимальной группе мышц, а также со снижением скорости выполнения движений [2].

Согласно результатам исследований, в отличие от витамина D₃, альфакальцидол (Альфа D₃-Тева) улучшает метаболизм не только костной, но и мышечной ткани [5, 6]. Эффективность альфакальцидола (Альфа D₃-Тева) в улучшении функционального состояния мышечной ткани продемонстрирована в целом ряде различных исследований. Так, в ходе открытого обсервационного проспективного мультицентрового клинического исследования, проведенного в Германии, изучали эффект терапии альфакальцидолом на мышечную силу, равновесие, число падений и падающих пациентов [7]. В исследовании приняли участие 237 пациентов, из них 16,9% женщин и 83,1% мужчин, средний возраст которых составлял 75,9 года, а средний показатель индекса массы тела — 26,3 кг/м². У пациентов отмечали уровень экскреции креатинина на уровне ≤ 65 мл/мин и все они были отнесены к группе повышенного риска падений. Пациенты получали 1 мкг альфакальцидола (Альфа D₃-Тева) в сутки. Показатели мышечной силы и способности сохранять равновесие тестировались через 3 и 6 мес после начала терапии. Успешное прохождение указанных тестов ассоциировано со статистически более низким риском падений и невертебральных переломов у пациентов пожилого возраста. Согласно результатам исследования, с поправкой на возраст, пол и индекса массы тела, терапия альфакальцидолом ассоциирована со статистически достоверным повышением мышечной силы мышц и показателя теста равновесия уже через 3 мес после начала лечения. Данный эффект усилился после 6 мес терапии, и количество пациентов, способных удачно пройти различные тесты для определения мышечной силы, повысилось на 74,9% для «Timed-up and Go Test» ($p < 0,0001$), на 112% — для «Tandem Stand Test» ($p < 0,0001$) и на 108% — «Chair Rising Test» ($p < 0,0001$). После 6 мес терапии среднее время прохождения «Timed-up and Go Test» сократилось на 2,1 с, «Chair Rising Test» — на 2,29 с, «Tandem Stand Test» — 2,02 с. С поправкой на возраст, пол, индекс массы тела и уровень креатинина лечение альфакальцидолом в течение 6 мес позво-

ляет достичь статистически достоверного уменьшения абсолютного количества падающих пациентов на 48,1% и количества падений — на 51,3%. Таким образом, альфакальцидол увеличивает мышечную силу и улучшает способность сохранять равновесие, что обуславливает статистически достоверное уменьшение количества падающих пациентов и падений.

В другом открытом мультицентровом проспективном клиническом исследовании было доказано, что альфакальцидол повышает мышечную силу, улучшает функционирование и ощущение равновесия даже у пожилых людей со сниженной костной массой [8]. В исследовании приняли участие более 2 тыс. человек, 87,1% из которых были женщины и 12,9% — мужчин, средний возраст участников был 74,8 лет, средний индекс массы тела — 26,3. У 75,3% пациентов был диагностирован остеопороз, у 81% была отмечена повышенная вероятность падений, у 70,1% экскреция креатинина была на уровне <65 мл/мин. Показатели функционального состояния и силы мышц измерялись через 3 и 6 мес. В этом случае статистически достоверное улучшение также отмечалось уже через 3 мес приема альфакальцидола. В начале исследования удачно пройти «Timed-up and Go Test» смогли 24,6% пациентов, а по прошествии 6 мес лечения — 46,3% ($p < 0,0001$), тест «Chair Rising Test» — 21,7 и 44,2% соответственно. Среднее время прохождения «Timed-up and Go Test» сократилось на 3 с по сравнению с 17 с в начале исследования, а «Chair Rising Test» — на 3,1 с по сравнению с 16,5 с. Доля пациентов, способных пройти тест на равновесие, возросла с 36% до начала лечения до 58,6% — после 6 мес курса терапии альфакальцидом ($p < 0,0001$). Важно, что повышенный страх падений в начале исследования снизился после проведения курса терапии альфакальцидом у 74,4% пациентов. В ходе исследования было отмечено всего лишь 26 побочных реакций у 11 (0,52%) из более чем 2 тыс. пациентов. Не было отмечено серьезных побочных реакций и случаев гиперкальциемии. Терапия альфакальцидом характеризуется благоприятным профилем безопасности, повышает силу и функциональное состояние мышц, а также улучшает способность сохранять равновесие, таким образом сокращая страх падений, что, в свою очередь, может служить профилактикой падений и переломов.

Кроме того, доказано, что применение альфакальцидола у пациентов со сниженной мышечной массой позволяет ее увеличить [9]. Известно, что саркопения вызывает снижение физической работоспособности и качества жизни пациентов. При этом сегодня существует мало препаратов для ее лечения. Вследствие сходства между процессами, вызывающими развитие остеопороза и саркопении, применение альфакальцидола, предназначенного для лечения остеопороза, может быть целесообразно и при пониженной мышечной массе, что и было доказано в ходе исследования. Так, в ходе ретроспективного клинического исследования пациентов с остеопорозом, информация о которых

была получена из соответствующей базы данных, разделили на две группы: пациенты, получавшие лечение альфакальцидом ($n=156$), и контрольная группа, не получавшая лечение ($n=233$). В группе пациентов, получавших альфакальцидол (средний возраст — 73,7±9,8 года), и контрольной группе (средний возраст — 72,3±11,9 года) большинство составляли женщины ($n=141$, 90,4%; $n=189$, 81,1% соответственно). Низкая мышечная масса отмечена у 32,7% ($n=51$) пациентов в группе альфакальцидола и у 32,2% ($n=75$) — контрольной группы. Средний индекс массы скелетных мышц среди пациентов с низкой мышечной массой в группе альфакальцидола статистически достоверно повысился с 5,30 до 5,49 кг/м². При этом в контрольной группе индекс массы скелетных мышц статистически достоверно снизился в течение 1 года (6,09 кг/м² против 5,99 кг/м²). Исследователи пришли к выводу, что применение альфакальцидола эффективного у пациентов с остеопорозом и сниженной мышечной массой и приводит к увеличению мышечной массы.

Доказано, что лечение альфакальцидом (Альфа Д₃-Тева) не только положительно влияет на костный метаболизм, но и оказывает положительный эффект в отношении мышечной ткани. Так, альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева) увеличивает мышечную массу у пациентов со сниженной мышечной массой, повышает мышечную силу и улучшает функциональное состояние мышц и способность сохранять равновесие, что обуславливает значительное статистически достоверное уменьшение пациентов со страхом падений, количества падающих пациентов и падений. Таким образом, применение альфакальцидола может служить профилактикой падений и переломов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Srikuea R., Zhang X., Park-Sarge O.-K. et al. (2012) VDR and CYP27B1 are expressed in C2C12 cells and regenerating skeletal muscle: Potential role in suppression of myoblast proliferation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 303: 396–405.
2. Wacker M., Holick M.F. (2013) Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 5(1): 111–148.
3. Ceglia L., Harris S.S. (2013) Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Calcif. Tissue Int.*, 92(2): 151–162.
4. Шварц Г.Я. (2008) Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль D-эндокринной системы. *РМЖ (Русский медицинский журнал)*, 16(10): 1–10.
5. Shiraishi A., Higashi S., Ohkawa H. et al. (1999) The advantage of alfacalcidol over vitamin D in the treatment of osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, 65(4): 311–316.
6. Scharla S.H., Schacht E., Lempert U.G. (2005) Alfacalcidol versus plain vitamin D in inflammation induced bone loss. *J. Rheumatol.*, 76: 26–32.
7. Dukas L., Schacht E., Runge M. et al. (2010) Effect of a six-month therapy with alfacalcidol on muscle power and balance and the number of fallers and falls. *Arzneimittelforschung*, 60(8): 519–525.
8. Schacht E., Ringe J.D. (2012) Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. *Rheumatol Int.*, 32(1): 207–215.
9. Ito S., Harada A., Kasai T. et al. (2014) Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass might increase muscle mass: An investigation using a patient database. *Geriatrics & gerontology international*, 14(S1): 122–128.