

Г.Я. Шварц

Институт прикладной
фармакологии, Москва**Ключевые слова:** витамин D,
D-эндокринная система,
дефицит, фармакологическая
коррекция.

ВИТАМИН D, D-ГОРМОН И АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ: МЕДИЦИНСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО- БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Резюме. В статье подробно представлена характеристика витамина D, обладающего широким спектром биологических свойств и участвующего в регуляции многих важных физиологических функций. Рассматриваются роль дефицита витамина D в возникновении и развитии целого ряда распространенных заболеваний, а также современные возможности фармакологической коррекции D-дефицитных состояний.

Нарушение образования гормонов и их дефицит являются важными причинами многих заболеваний человека. Дефицит одного из них — D-гормона (чаще обозначаемый как дефицит витамина D), обладающего широким спектром биологических свойств и участвующего в регуляции многих важных физиологических функций, также имеет негативные последствия и лежит в основе ряда видов патологических состояний и заболеваний [1, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 11, 13, 14]. Ниже рассматриваются не только характеристика витамина D, его дефицит, роль последнего в возникновении и развитии ряда распространенных заболеваний, но и современные возможности фармакологической коррекции D-дефицитных состояний.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВИТАМИНА D, D-ГОРМОНА И D-ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Термин «витамин D» в определенной степени условен. Он объединяет группу сходных по химическому строению (секо-стероиды) и существующих в природе нескольких веществ:

- Витамин D₁ (так было названо выявленное в 1913 г. E.V. McCollum'ом в жире из печени трески вещество, представляющее собой соединение эргокальциферола и люмистерола в соотношении 1:1);

- Витамин D₂ — эргокальциферол, образующийся из эргостерола под действием солнечного света главным образом в растениях; представляет собой наряду с витамином D₃ одну из 2 наиболее распространенных природных форм витамина D;

- Витамин D₃ — колекальциферол, образующийся в организме животных и человека под действием солнечного света из 7-дегидрохолестерина; именно его рассматривают как «истинный» витамин D, тогда как другие представители

этой группы считают модифицированным производными витамина D;

- Витамин D₄ — дигидротрахистерол или 22,23-дигидроэргокальциферол;
- Витамин D₅ — ситокальциферол (образуется из 7-дегидроситостерола).

Витамин D традиционно относят к группе жирорастворимых витаминов. Однако, в отличие от всех других витаминов, витамин D не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, так как:

а) биологически не активен;

б) за счет двухступенчатой метаболизации в организме превращается в активную – гормональную форму;

в) оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов. В этом отношении активный метаболит витамина D ведет себя как истинный гормон, в связи с чем и получил название D-гормон. При этом, следуя исторической традиции, в научной литературе его называют витамином D.

В организм человека витамин D₂ поступает в относительно небольших количествах – не более 20–30% от потребности. Основными его поставщиками являются продукты из злаковых растений, рыбий жир, сливочное масло, маргарин, молоко, яичный желток и др. Витамин D₂ метаболизируется с образованием производных, оказывающих сходное с метаболитами витамина D₃ действие.

Вторая природная форма витамина D — витамин D₃, или колекальциферол, является малозависимым от поступления извне ближайшим аналогом витамина D₂. Колекальциферол образуется в организме позвоночных животных, в том числе амфибий, рептилий, птиц и млекопитающих, в связи с чем играет значительно большую роль в процессах жизнедеятельности человека, чем поступающий в небольших количествах с пищей витамин D₂. В организме витамин D₃ образуется из находящегося в дермальном слое кожи

предшественника — провитамина D₃ (7-дегидрохолестерина) под влиянием коротковолнового ультрафиолетового облучения спектра В (УФ-В/солнечного света, длина волны 290–315 нм) при температуре тела в результате фотохимической реакции раскрытия В-кольца стероидного ядра и термоизомеризации, характерной для секо-стероидов.

Витамин D (поступающий с пищей или образующийся в организме в процессе эндогенного синтеза) в результате двух последовательных реакций гидроксилирования биологически малоактивных прегормональных форм подвергается превращению в активные гормональные формы: наиболее важную, качественно и количественно значимую — 1α,25-дигидроксивитамин D₃ (1α,25(OH)₂D₃, называемый также D-гормоном, кальцитриолом) и минорную — 24,25(OH)₂D₃ (рисунк).

Уровень образования D-гормона в организме взрослого здорового человека составляет около 0,3–1,0 мкг/сут. Первая реакция гидроксилирования осуществляется преимущественно в печени (до 90%) и около 10% — внепеченочно при участии микросомального фермента 25-гидроксилазы с образованием промежуточной биологически малоактивной транспортной формы — 25(OH)D (кальцидол).

ВИТАМИН D, D-ГОРМОН И D-ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА



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

Гидроксилирование витамина D₃ в печени не является объектом каких-либо внепеченочных регулирующих влияний и представляет собой полностью субстратзависимый процесс. Реакция 25-гидроксилирования проходит очень быстро и ведет к повышению уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Уровень этого вещества отражает как образование витамина D в коже, так и его поступление с пищей, в связи с чем может использоваться как маркер статуса витамина D. Частично транспортная форма 25(OH)D поступает в жировую и мышечную ткани, где может создавать тканевые депо с

неопределенным сроком существования. Последующая реакция 1α-гидроксилирования 25(OH)D происходит в основном в клетках проксимальных отделов канальцев коры почек при участии фермента 1α-гидроксилазы (25-гидроксивитамин D-1-альфа-гидроксилаза, CYP 27B1). В меньшем, чем в почках, объеме 1α-гидроксилирование осуществляется и клетками лимфогемопоэтической системы, в костной ткани и, как установлено в последнее время, клетками некоторых других тканей, содержащими как 25(OH)D, так и 1α-гидроксилазу. 25-гидроксилаза (CYP 27B1 и ее другие изоформы) и 1α-гидроксилаза представляют собой классические митохондриальные и микросомальные оксидазы со смешанными функциями и участвуют в переносе электронов от никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) через флавопротеины и ферродоксин в цитохром P450 (Gupta et al., 2004). В результате второй реакции гидроксилирования образуется активный метаболит витамина D — 1α,25-дигидроксивитамин D₃ (1α,25(OH)₂D₃ или кальцитриол или D-гормон), а также менее активный 24R,25(OH)₂D₃. Образование в почках 1,25-дигидроксивитамина D₃ строго регулируется рядом эндогенных и экзогенных факторов.

В частности, регуляция синтеза 1α,25(OH)₂D₃ в почках является непосредственной функцией паратиреоидного гормона (ПТГ), на концентрацию которого в крови, в свою очередь, по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень самого активного метаболита витамина D₃, так и концентрация кальция и фосфора в плазме крови. Кроме того, активирующее влияние на 1α-гидроксилазу и процесс 1α-гидроксилирования оказывают и другие факторы, к числу которых относятся половые гормоны (эстрогены и андрогены), кальцитонин, пролактин, гормон роста (через инсулиноподобный фактор роста-1) и др.; ингибиторами 1α-гидроксилазы являются 1α,25(OH)₂D₃ и ряд его синтетических аналогов, глюкокортикоидные (ГКС) гормоны и др. Фактор роста из фибробластов (FGF23), секретируемый в клетках кости, вызывает образование натрий-фосфаткотранспортера, который действует в клетках почек и тонкого кишечника, оказывает тормозящее влияние на синтез 1,25-дигидроксивитамина D₃. На метаболизм витамина D влияют и некоторые лекарственные средства (ЛС), например, противосудорожные средства.

1α,25-дигидроксивитамин D₃ повышает экспрессию 25-гидроксивитамин D-24-гидроксилазы (24-OHазы) — фермента, катализирующего его дальнейший метаболизм, что приводит к образованию водорастворимой биологически неактивной кальцитроевой кислоты, выделяющейся с желчью.

Все перечисленные компоненты метаболизма витамина D, а также тканевые ядерные рецепторы к 1α,25-дигидроксивитамин D₃ (D-гормону), получившие название «рецепторы к витамину D» (PBD), объединяют в эндокринную систему витамина D, функции которой заключаются в спо-

способности генерировать биологические реакции в более чем 40 тканях-мишенях за счет регуляции PBD транскрипции генов (геномный механизм) и быстрых внегеномных реакций, осуществляемых при взаимодействии с PBD, локализованными на поверхности ряда клеток. За счет геномных и внегеномных механизмов D-эндокринная система осуществляет реакции поддержания минерального гомеостаза (прежде всего в рамках кальций-фосфорного обмена), концентрации электролитов и обмена энергии. Кроме того, она принимает участие в поддержании адекватной минеральной плотности костей, метаболизма липидов, регуляции уровня АД, роста волос, стимуляции дифференцировки клеток, ингибирования клеточной пролиферации, реализации иммунологических реакций (иммунодепрессивное действие).

При этом лишь сам D-гормон и гидроксилирующие ферменты являются активными компонентами D-эндокринной системы.

Важнейшими реакциями, в которых $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ участвует как кальцемический гормон, являются абсорбция кальция в ЖКТ и его реабсорбция в почках. D-гормон усиливает кишечную абсорбцию кальция в тонком кишечнике за счет взаимодействия со специфическими PBD — представляющими собой X-рецепторный комплекс ретиноевой кислоты (PBD-ХПК), обуславливающего экспрессию в кишечном эпителии кальциевых каналов [1, 6, 8]. Эти временные (то есть существующие непостоянно), потенциалзависимые катионные каналы относятся к 6-му члену подсемейства V (TRPV6). В кишечных энтероцитах активация PBD сопровождается анаболическим эффектом — повышением синтеза кальбидина 9К — кальцийсвязывающего белка (CaCB), который выходит в просвет кишечника, связывает Ca^{++} и транспортирует их через кишечную стенку в лимфатические сосуды и затем в сосудистую систему. Об эффективности данного механизма свидетельствует тот факт, что без участия витамина D лишь 10–15% пищевого кальция и 60% фосфора абсорбируются в кишечнике. Взаимодействие между $1\alpha,25$ -дигидроксивитамином D_3 и PBD повышает эффективность кишечной абсорбции Ca^{++} до 30–40%, то есть в 2–4 раза, а фосфора — до 80%. Сходные механизмы действия D-гормона лежат в основе осуществляемой под его влиянием реабсорбции Ca^+ в почках.

В костях $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ связывается с рецепторами на костеформирующих клетках — остеобластах (ОБ), вызывая повышение экспрессии лиганда рецептора-активатора ядерного фактора κB (RANKL) [6, 8]. Рецептор-активатор ядерного фактора κB (RANK), являющийся рецептором для RANKL, локализованным на преостеокластах (преОК), связывает RANKL, что вызывает быстрое созревание преОК и их превращение в зрелые остеокласты (ОК). В процессах костного ремоделирования зрелые ОК резорбируют кость, что сопровождается выделением кальция и фосфора из минерального компонента

(гидроксиапатита) и обеспечивает поддержание уровня кальция и фосфора в крови. В свою очередь, адекватный уровень кальция (Ca^{++}) и фосфора (в виде фосфата (HPO_4^{2-})) необходим для нормальной минерализации скелета.

D-ДЕФИЦИТ

В физиологических условиях потребность в витамине D варьирует от 200 МЕ (у взрослых) до 400 МЕ (у детей) в сутки. Считается, что кратковременное (в течение 10–30 мин) солнечное облучение лица и открытых рук эквивалентно приему примерно 200 МЕ витамина D, тогда как повторное пребывание на солнце в обнаженном виде с появлением умеренной кожной эритемы вызывает повышение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ выше наблюдаемого при многократном его введении в дозе 10 000 МЕ (250 мкг) в сутки [8, 11, 12].

Хотя консенсус относительно оптимального уровня $25(\text{OH})\text{D}$, измеряемого в сыворотке крови и отсутствует, дефицит витамина D (ДВД), по мнению большинства экспертов, имеет место тогда, когда $25(\text{OH})\text{D}$ ниже 20 нг/мл (то есть ниже 50 нмол/л). Уровень $25(\text{OH})\text{D}$ обратно пропорционален уровню ПТГ в пределах, когда уровень последнего (ПТГ) достигает интервала 30–40 нг/мл (75–100 нмол/л), при указанных значениях которого концентрация ПТГ начинает снижаться (от максимальной). Более того, кишечный транспорт Ca^{++} повышался до 45–65% у женщин при увеличении уровня $25(\text{OH})\text{D}$ в среднем на 20–32 нг/мл (50–80 нмол/л). На основании этих данных уровень $25(\text{OH})\text{D}$ 21–29 нг/мл (то есть 52–72 нмол/л) может рассматриваться как индикатор относительной недостаточности витамина D, а уровень 30 нг/мл и выше — как достаточный (то есть близкий к нормальному). Интоксикацию витамином D отмечают при уровне $25(\text{OH})\text{D} > 150$ нг/мл (374 нмол/л).

Дефицит D-гормона (чаще представленный D-гиповитаминозом либо D-витаминовой недостаточностью, так как в отличие от драматического снижения уровня эстрогенов в постменопаузе этим термином обозначают преимущественно снижение уровня образования в организме $25(\text{OH})\text{D}$ и $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) а также нарушения его рецепции играют существенную роль в патогенезе не только заболеваний скелета (рахит, остеомаляция, остеопороз), но и значительного числа распространенных внескелетных заболеваний (сердечно-сосудистая патология, опухоли, аутоиммунные заболевания и др.).

Различают два основных типа дефицита D-гормона [8, 12], иногда называемого также синдромом D-недостаточности. Первый из них обусловлен дефицитом/недостаточностью витамина D_3 — природной прогормональной формы, из которой образуется активный(е) метаболит(ы) [$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$]. Из-за изменившейся во второй половине XX в. демографической ситуации этот тип дефицита витамина D нередко выявляют у лиц пожилого возраста. Установлено, что у людей в возрасте 65 лет и старше отмечают 4-кратное снижение спо-

способности образования витамина D в коже. В связи с тем, что 25(OH)D является субстратом для фермента 1 α -гидроксилазы, а скорость его превращения в активный метаболит пропорциональна уровню субстрата в сыворотке крови, снижение этого показателя <30 нг/мл нарушает образование адекватного количества 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$. И хотя нижний предел концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, необходимый для поддержания нормального уровня образования 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$, не известен, его пороговые значения, по-видимому, составляют 12–15 нг/мл (30–35 нмол/л).

Наряду с приведенными выше данными, в последние годы появились и более четкие количественные критерии D-дефицита. Согласно авторам, гиповитаминоз D определяют при уровне 25(OH)D в сыворотке крови 100 нмол/л (40 нг/мл), D-витаминная недостаточность — при 50 нмол/л, а D-дефицит — при <25 нмол/л (10 нг/мл). Дефицит 25(OH)D рассматривают в тесной связи с нарушениями функций почек и возрастом, в том числе с количеством лет, прожитых после наступления менопаузы.

Дефицит 25(OH)D выявлен также и при синдроме мальабсорбции, болезни Крона, состояниях после субтотальной гастрэктомии или обходных операциях на кишечнике, недостаточной секреции панкреатического сока, циррозе печени, врожденной атрезии желчного протока, нефрозах, длительном применении противосудорожных (антиэпилептических) ЛС.

Другой тип дефицита витамина D не всегда определяется снижением продукции D-гормона в почках (при этом типе дефицита может наблюдаться либо нормальный, либо слегка повышенный его уровень в сыворотке крови), но характеризуется снижением его рецепции в тканях (резистентность к гормону), что рассматривается как функция возраста. Тем не менее снижение уровня 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ в плазме крови при старении, особенно в возрастной группе старше 65 лет, отмечается многими авторами. Снижение почечной продукции 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ нередко выявляют при остеопорозе, заболеваниях почек (хроническая почечная недостаточность и др.), у лиц пожилого возраста (>65 лет), при дефиците половых гормонов, гипофосфатемической остеомалиции опухолевого генеза, при ПТГ-дефицитном и ПТГ-резистентном гипопаратиреозе, сахарном диабете, под влиянием применения препаратов ГКС и др. Развитие резистентности к 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ обусловлено, как полагают, снижением числа PBD в тканях-мишенях и прежде всего в кишечнике, почках и скелетных мышцах. Оба варианта дефицита витамина D являются существенными звеньями патогенеза остеопороза, падений и переломов.

Проведенные в последние годы масштабные исследования позволили выявить статистически значимую корреляцию между D-дефицитом и распространенностью ряда заболеваний. В частности, были получены данные о достаточно выраженной взаимосвязи между D-дефицитом и сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями.

Так, описано 16 различных видов злокачественных опухолей, развитие которых коррелирует с низкой инсоляцией/УФ-облучением, а их распространенность повышается при D-дефиците/недостаточности [11]. Среди них: рак молочной железы, толстой и прямой кишки, матки, пищевода, яичника, ходжкинская и неходжкинская лимфома, рак мочевого пузыря, желчного пузыря, желудка, поджелудочной и предстательной железы, почки, яичка и влагалища. Данные, касающиеся связи между D-дефицитом/недостаточностью и отдельными видами онкологической патологии, получены в ряде когортных исследований или с использованием методологии случай–контроль.

Эти исследования подтвердили наличие корреляции между распространенностью и смертностью от злокачественных опухолей молочной железы, толстой кишки, яичника и предстательной железы и интенсивностью солнечной радиации в месте постоянного проживания пациентов, продолжительностью их пребывания на солнце и уровнем витамина D в сыворотке крови [11].

Все эти данные как специалисты, так и органы здравоохранения США и стран Западной Европы рассматривают как «эпидемию D-дефицита», имеющую серьезные медицинские и медико-социальные последствия.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ D-ДЕФИЦИТА

Как показано выше, D-дефицит является одним из значимых факторов риска ряда хронических заболеваний человека. Восполнение этого дефицита за счет адекватного пребывания на солнце либо при искусственном УФ-облучении является важным элементом профилактики этих заболеваний. Использование препаратов витамина D, особенно его активных метаболитов — перспективное направление в лечении распространенных видов патологии, и наряду с традиционными методами терапии они открывают новые возможности для практической медицины [6, 8, 12].

По фармакологической активности препараты витамина D разделяют на две группы. В первую из них объединены обладающие умеренной активностью нативные витамины D $_2$ (эргокальциферол) и D $_3$ (колекальциферол), а также структурный аналог витамина D $_3$ — дигидротахистерол. Витамин D $_2$ наиболее часто используется в составе поливитаминных препаратов для детей и взрослых. По активности 1 мг витамина D $_2$ эквивалентен 40 000 МЕ витамина D. Обычно витамин D $_2$ выпускают в капсулах или таблетках по 50 000 МЕ (1,25 мг) или в масляном растворе для инъекций по 500 000 МЕ/мл (12,5 мг) в ампулах. Безрецептурные препараты для приема внутрь (растворы) содержат 8000 МЕ/мл (0,2 мг) витамина D $_2$. В соответствии с содержанием действующих веществ препараты этой группы относят к микронутриентам (пищевым добавкам).

Во вторую группу входят активный метаболит витамина D $_3$ и его аналоги: кальцитриол, альфа-кальцидол (Альфа D $_3$ -Тева) и др. [1, 2, 6, 7, 8].

Механизм действия препаратов обеих групп аналогичен таковому природного витамина D и заключается в связывании с PBD в органах-мишенях и обусловленных их активацией фармакологических эффектах (усиление всасывания кальция в кишечнике и др.). Различия в действии отдельных препаратов носят в основном количественный характер и определяются особенностями их фармакокинетики и метаболизма. Так, препараты нативных витаминов D₂ и D₃ подвергаются в печени 25-гидроксилированию с последующим превращением в почках в активные метаболиты, оказывающие соответствующие фармакологические эффекты. Ввиду резко сниженного уровня активности 1α-гидроксилазы в почках наблюдаемого при всех типах остеопороза метаболизация этих препаратов и, соответственно клиническая эффективность, как правило, снижаются при разных типах и формах первичного и вторичного остеопороза, у пациентов с заболеваниями ЖКТ, печени, поджелудочной железы и почек (хроническая почечная недостаточность), а также на фоне приема, например, противосудорожных и других ЛС, усиливающих метаболизм 25(OH)D до неактивных производных. Кроме того, дозы витаминов D₂ и D₃ и их аналогов в лекарственных формах (как правило, близкие к физиологическим потребностям в витамине D — 200–800 МЕ/сут) способны в физиологических условиях усиливать абсорбцию кальция в кишечнике, но не позволяют преодолеть его мальабсорбцию при разных формах остеопороза ввиду угнетения секреции ПТГ и снижения активности 1α-гидроксилазы в почках и, соответственно, не оказывают отчетливого положительного влияния на костную ткань [1, 2, 4, 6, 8].

Этих недостатков лишены препараты, содержащие активные метаболиты витамина D₃ (в последние годы их применяют с лечебными целями значительно шире, чем препараты нативного витамина): 1α,25(OH)2D₃ (международное непатентованное название (МНН) — кальцитриол; химически идентичен собственно D-гормону) и его синтетическое 1α-производное — 1α(OH)D₃ (МНН — альфакальцидол, оригинальный препарат зарегистрирован под торговой маркой Альфа D₃-Тева («Тева», Израиль)). Оба препарата сходны по спектру фармакологических свойств и механизму действия, но различаются по фармакокинетическим параметрам, переносимости и некоторым другим характеристикам [1, 2, 3, 6, 8].

В фармакокинетике препаратов на основе нативных форм витамина D, их активных метаболитов и производных имеются существенные различия, во многом определяющие их практическое использование. Нативные витамины D₂ и D₃ всасываются в верхнем отделе тонкого кишечника, поступая в составе хиломикронов в его лимфатическую систему, печень и далее в кровеносное русло. Их максимальную концентрацию в сыворотке крови отмечают в среднем через 12 ч после приема однократной дозы, которая возвращается к исходному уровню через 72 ч. На фоне длительного применения этих препаратов, особенно в высоких дозах, их выведение из циркуляции значительно замедляется и может достигать несколько ме-

сяцев, что связывают с возможностью депонирования витаминов D₂ и D₃ в жировой и мышечной тканях [8].

Витамин D экскретируется с желчью в виде более полярных метаболитов. Подробно изучена фармакокинетика активного метаболита витамина D — кальцитриола [1α,25(OH)2D₃]. После приема внутрь он быстро всасывается в тонком кишечнике. Максимальная концентрация кальцитриола в сыворотке крови достигается через 2–6 ч и существенно снижается через 4–8 ч. Период полувыведения составляет 3–6 ч. При повторном приеме равновесные концентрации достигаются в пределах 7 сут. В отличие от природного витамина D₃, кальцитриол, не требующий дальнейшей метаболизации для превращения в активную форму, после приема внутрь в дозах 0,25–0,5 мкг благодаря взаимодействию с внеядерными рецепторами энтероцитов слизистой оболочки кишечника вызывает повышение кишечной абсорбции кальция уже через 2–6 ч. Предполагают, что экзогенный кальцитриол проникает из крови матери в кровоток плода, выделяется с грудным молоком. Выводится с желчью и подвергается энтерогепатической циркуляции. Идентифицировано несколько метаболитов кальцитриола, которые обладают в разной степени выраженными свойствами витамина D; к их числу относятся 1α,25-дигидрокси-24-оксоколекальциферол, 1α,23,25-тригидрокси-24-оксоколекальциферол и др.

При значительном сходстве в свойствах и механизмах действия между препаратами активных метаболитов витамина D существуют и заметные различия. Особенностью альфакальцидола как пролекарства является то, что он, как было отмечено выше, превращается в активную форму, метаболизируясь в печени до 1α,25(OH)2D₃, и, в отличие от препаратов нативного витамина D, не нуждается в почечном гидроксилировании, что позволяет использовать его у пациентов с заболеваниями почек, а также у лиц пожилого возраста со сниженной почечной функцией. Вместе с тем установлено, что действие кальцитриола развивается быстрее и сопровождается более выраженным гиперкальциемическим эффектом, чем у альфакальцидола (наиболее широко применяемым в России препаратом альфакальцидола является Альфа D₃-Тева), тогда как последний оказывает лучший эффект на костную ткань (Дамбахер, Шахт, 1996; Рожинская, Родионова, 1997). Особенности фармакокинетики и фармакодинамики этих препаратов определяют режим их дозирования и кратность назначения. Так, поскольку период полувыведения кальцитриола относительно краток, то для поддержания стабильной терапевтической концентрации его следует назначать не менее 2–3 раз в сутки. Действие альфакальцидола (Альфа D₃-Тева) развивается медленнее, однако после однократного введения оно более продолжительно, что определяет его назначение в дозах 0,25–1 мкг 1 раз в сутки [1, 2, 8]. При этом целевая терапевтическая доза альфакальцидола, эффективность и безопасность которой подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, составляет 1 мкг 1 раз в сутки.

Препараты нативных витаминов D₂ и D₃, а также их активных метаболитов относятся к числу наиболее хорошо переносимых и безопасных ЛС, применяемых для профилактики и лечения остеопороза. Данное положение имеет большое практическое значение в связи с тем, что их применение обычно достаточно продолжительно — в течение многих месяцев и даже лет. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при индивидуальном подборе доз препаратов витамина D на основе оценки уровня кальция в плазме крови риск развития побочных эффектов минимален [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8]. Связано это с присущим этим препаратам широким диапазоном терапевтического действия. Тем не менее, при применении активных метаболитов витамина D примерно у 1–2% пациентов возможно развитие ряда побочных эффектов, наиболее частыми из которых являются гиперкальциемия и гиперфосфатемия, что связано с одним из основных механизмов их действия — усилением кишечной абсорбции кальция и фосфора. Оба эти эффекта могут проявляться недомоганием, слабостью, сонливостью, головной болью, тошнотой, сухостью во рту, запором или поносом, дискомфортом в эпигастральной области, болью в мышцах и суставах, кожным зудом, сердечбиениями. При индивидуально подобранной дозе указанные побочные эффекты отмечают достаточно редко.

Международный и отечественный опыт применения препаратов активного метаболита витамина D — кальцитриола и альфакальцидола для профилактики и лечения разных типов и форм остеопороза, а также профилактики падений и переломов суммирован в Клинических рекомендациях «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение» 2008 г., подготовленных Российской ассоциацией по остеопорозу [5]. Заключение и рекомендации, касающиеся использования лекарственных препаратов на основе активных метаболитов витамина D при лечении остеопороза, содержащиеся в указанном документе, представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1
Характеристика эффектов активных метаболитов витамина D при профилактике и лечении остеопороза [5]

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

В табл. 1 и 2: А, В, С, D — уровни клинической доказательности. МПК — минеральная плотность кости.

Таблица 2

Рекомендации по применению препаратов активных метаболитов витамина D для профилактики и лечения остеопороза [5]

Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) могут применяться при лечении первичного остеопороза, в том числе в составе комбинированной терапии с бисфосфонатами (А)
Длительное использование активных метаболитов витамина D требует контроля уровня кальция в крови (D)
Активные метаболиты эффективны для снижения риска падений, особенно у лиц с клиренсом креатинина <60 мл/мин (А)
При назначении активных метаболитов необходимо обеспечить поступление кальция (в организм пациента, <i>прим. авт.</i>) не менее 500 мг/сут (D)

Таким образом, препараты витамина D представляют собой группу эффективных и безопасных ЛС, применяемых главным образом при заболеваниях, в патогенезе которых ведущую роль играет D-дефицит/недостаточность и связанные с ним нарушения минерального обмена. Препараты нативного витамина D, особенно в физиологических дозах, за счет коррекции эндогенного D-дефицита/недостаточности оказывают профилактическое действие при рахите, а также в отношении остеопоротического процесса, могут снижать его интенсивность и предупреждать развитие переломов. Применение препаратов нативного витамина D целесообразно главным образом при 1-м типе D-дефицита, обусловленного недостатком инсоляции и поступления витамина D с пищей. Препараты активных метаболитов витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) показаны как при 1-м, так и 2-м типе D-дефицита. За счет значительно более высокой, чем у препаратов нативного витамина D, фармакологической активности они способны преодолевать резистентность тканевых PBD к агонисту, не нуждаются в метаболизации в почках для превращения в активную форму. Препараты активных метаболитов витамина D проявляют профилактический и лечебный эффекты при разных типах и формах остеопороза, снижают риск падений; их могут применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоротическими средствами (например с бисфосфонатами, средствами заместительной гормональной терапии) и солями кальция. Индивидуальный подбор дозировок кальцитриола и альфакальцидола позволяет свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов, прежде всего пожилого и старческого возраста.

Высокий уровень D-дефицита в популяции и установление его ассоциации с рядом распространенных внескелетных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, неврологических и др.) обуславливает целесообразность дальнейших исследований по установлению возможностей их лечения с помощью лекарственных средств из группы активного метаболита витамина D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамбахер М.А., Шахт Е. (1996) Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову. Euler Publishers, Basel, 139 p.
2. Марова Е.И. и соавт. (1998) Альфакальцидол (Альфа-D₃) в профилактике и лечении остеопороза. Метод. рекомендации. Москва, 35 с.
3. Рожинская Л.Я. (2000) Системный остеопороз. Практическое руководство. Издатель Мокеев, 2-е изд., Москва, 196 с.
4. Насонов Е.Л. и соавт. (1997) Проблема остеопороза в ревматологии. Стин, Москва, 429 с.
5. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. (ред.) (2009) Остеопороз. ГЭОТАР-Медиа, Москва, 272 с. (Серия «Клинические рекомендации»).
6. Шварц Г.Я. (1998) Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты. Остеопороз и остеопатии, 3: 2–7.
7. Шварц Г.Я. (2002) Фармакотерапия остеопороза. Медицинское информационное агенство, Москва, 368 с.
8. Шварц Г.Я. (2005) Витамин D и D-гормон. Анахарсис, Москва, 152 с.
9. Шварц Г.Я. (2008) Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль D-эндокринной системы. РМЖ, 17(10): 660–669.
10. Autier P., Gaudini S. (2007) Vitamin D supplementation and total mortality. Arch. Intern. Med., 167(16): 1730–1737.
11. Holik M.F. (2004) Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am. J. Clin. Nutr., 79(3): 362–371.
12. Holik M.F. (2007) Vitamin D deficiency. New Engl. J. Med., 357: 266–281.
13. Forman J.P., et al. (2007) Plasma 25-hydroxyvitamin D level and risk of incidents hypertension. Hypertension, 49: 1063–1069.
14. Vervloet M.G., Twisk J.W.R. (2009) Mortality reduction by vitamin D receptor activation in end-stage renal disease: a commentary on the robustness of current data. Nephrol Dial Transplant., 24: 703–706.

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

«Eli Lilly&Co.» не станет подавать в FDA заявку на одобрение арзоксифена

По материалам newsroom.lilly.com;
www.forbes.com

18 августа «Eli Lilly&Co.» объявила, что не станет подавать в Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) заявку на одобрение своего нового препарата арзоксифен для лечения остеопороза, основанную на обзоре предварительных данных III фазы клинических исследований. Согласно результатам III фазы исследований арзоксифен достиг первичных конечных точек в виде снижения риска перелома позвоночника и инвазивного рака молочной железы у женщин постменопаузального возраста, однако не были достигнуты определенные ключевые вторичные конечные точки эффективности, а также применение препарата было связано с большим количеством сообщений о некоторых неблагоприятных реакциях по сравнению с плацебо.

В 5-летнее клиническое исследование GENERATIONS были вовлечены 9354 женщины в постменопаузальный период в возрасте 60–85 лет

ВІТАМІН D, D-ГОРМОН ТА АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ: МЕДИЧНІ, МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Г.Я. Шварц

Резюме. У статті детально представлена характеристика вітаміну D, який володіє широким спектром біологічних властивостей та бере участь у регуляції багатьох важливих фізіологічних функцій. Розглядається роль дефіциту вітаміну D у виникненні та розвитку цілого ряду поширених захворювань, а також сучасні можливості фармакологічної корекції D-дефіцитних станів.

Ключові слова: вітамін D, D-ендокринна система, дефіцит, фармакологічна корекція.

VITAMIN D, D-GORMONE AND ALFACALCIDOLUM: MEDICAL, MOLECULAR-BIOLOGIC AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS

G. Ya. Swarz

Summary. The detailed characteristics of vitamin D, which has a wide spectrum of biological properties and participate in many important physiological functions regulation is presented in the article. The role of vitamin D deficiency in manifestation and development of many disease and also the current opportunities of pharmacological corrections of D-deficiency conditions are described.

Key words: vitamin D, D-endocrine system, deficiency, pharmacologic correction. □

с зафиксированным остеопорозом или низкой массой костной ткани, которые были рандомизированы на две группы — ежедневно получавших арзоксифен или плацебо соответственно. Относительно вторичных конечных точек компания «Eli Lilly&Co.» заявила, что в исследовании не было выявлено существенных отличий между препаратом и плацебо относительно эффективности при неverteбральных переломах, клинических переломах позвоночника, сердечно-сосудистых заболеваниях и нарушении когнитивных функций. Кроме того, побочные эффекты, о которых наиболее часто сообщалось в связи с применением арзоксифена, включали венозную тромбоэмболию и проблемы в области гинекологии.

Джонстон Эрвин (Johnston Erwin), руководитель направления по глобальному развитию брендов препаратов, применяющихся при скелетно-мышечных заболеваниях компании «Eli Lilly&Co.», выразил свое разочарование результатами исследования GENERATIONS. В компании также отмечают, что продолжающиеся исследования арзоксифена будут остановлены, а окончательные результаты GENERATIONS планируется обнародовать в 2010 г.