

Э. Шахт [E. Schacht]

Стратегическое  
коммерческое  
подразделение «Боун»  
[Bone], Бик Гульден,  
ул. Бик Гульден Штрассе 2,  
78467 Констанц, Германия

# ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА (АЛЬФА Д<sub>3</sub>-ТЕВА) ДЛЯ ТЕРАПИИ ИНВОЛЮТИВНОГО ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН, А ТАКЖЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИД- ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА\*

## ВВЕДЕНИЕ

Повышенная продукция цитокинов и повышенная активность остеокластов (ослабление естественной активности апоптоза остеокластов) вследствие снижения продукции эстрогенов обуславливают как потерю костной массы у женщин в период менопаузы, так и нарушение активации витамина D и мальабсорбцию кальция (Ca). Альфакальцидол (в Украине зарегистрирован под названием Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) препятствует быстрой постменопаузальной потере костной массы, устраняет мальабсорбцию кальция и блокирует провоспалительные цитокины, обеспечивающие резорбцию кости.

Остеопороз при установленном диагнозе у пациентов пожилого возраста обоих полов характеризуется разобщением (дисбалансом) исходно тесно связанных процессов ремоделирования кости, обусловленным не только дефицитом половых гормонов и так называемой соматопаузой (дефицитом инсулиноподобного фактора роста [IGF/ИПФР]), но также недостаточностью витамина D, и, что очень важно, ослаблением синтеза D-гормона (кальцитриола) в почках и костях, равно, как и дефицитом рецепторов или снижением аффинности этих рецепторов к D-гормону в органах-мишенях. В результате этих явлений часто происходит повышение уровня паратиреоидного гормона (PTH/ПТГ). Недостаточность D-гормона и IGF-1 (ИПФР-1), очевидно, приводит к снижению мышечной силы, а также повышает риск падения и, следовательно, риск переломов.

Альфакальцидол (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева), проD-гормон, является специфической антиостеопоротической терапией. При терапии альфакальцидом (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) D-гормон поступает в организм в обход своей собственной регуляции, вследствие чего могут достигаться намного более высокие концентрации гормона в тканях-мишенях, чем при приеме обычного витамина D.

\*По материалам публикации: E. Schacht «Rationale for Treatment of Involutional Osteoporosis in Women and for Prevention and Treatment of Corticosteroid-Induced Osteoporosis with Alfacalcidol» в «Calcif Tissue Int» (1999) 65: 317–327.

На фоне приема альфакальцидола (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) значительно возрастает возможность снижения, а часто и предупреждения осложнений остеопороза в виде переломов костей у пациентов пожилого возраста. Необходимо четко разграничивать применение добавок обычного витамина D в низких дозах и кальция для обеспечения базового их поступления в организм пациентов пожилого возраста, привязанных к дому из-за болезни, и их применение в качестве вспомогательной терапии к антиостеопоротическим лекарственным средствам и специфической антиостеопоротической терапии альфакальцидом (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) у пациентов с остеопорозом (схема 1).



Схема 1. Механизм действия альфакальцидола

Улучшение понимания патогенеза остеопороза, индуцированного применением кортикостероидов, с нарушением гомеостаза кальция, и фармакологических эффектов альфакальцидола (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева), препятствующего такой ятрогенной потере костной массы, позволяет объяснить особенно высокую его клиническую эффективность в терапии этой наиболее часто распространенной формы вторичного остеопороза.

Нормализация дисбаланса процессов ремоделирования кости с помощью модуляции цитокинов и потенциальное влияние на ухудшенное качество кости у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и болезнью Крона, свидетельствуют о возможности применения альфакальцидола для профилактики и лечения остеопороза, развившегося в результате хронических воспалительных заболеваний, равно как и случаев остеопороза, развившегося, в частности, после трансплантации органов.

**ОСТЕОПОРОЗ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПРИМЕНЕНИЕМ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ**

Остеопороз, индуцированный применением глюкокортикоидов, является наиболее распространенной формой вторичного остеопороза и одной из основных причин развития остеопороза у мужчин. Он характеризуется повышением резорбции кости и одновременно снижением костеобразования [97–99].

Глюкокортикоиды уменьшают всасывание кальция в кишечнике и повышают экскрецию кальция с мочой, результатом чего является компенсаторное повышенное продуцирование ПТГ или повышенная чувствительность кости к ПТГ [100]. Кроме того, кортикоиды ингибируют функцию остеобластов, как и благоприятное воздействие гормонов роста и половых гормонов на костные ткани [101, 102]. Недавно установлено, что эти лекарственные средства подавляют экспрессию VDRs (рецепторы к D-гормону) [103], и что они, вероятно, индуцируют нарушения, связанные с VDR [104]. Ранее недооценивалось отрицательное влияние кортикоидов на мышечную силу (опосредствованно, через повышенные уровни ПТГ или сниженные уровни ИПФР-1 и/или дефициты VDR на мышечные клетки) (схема 2) [105, 106].



Схема 2. Кортикостероиды – остеопороз и переломы

**ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА (АЛЬФА D<sub>3</sub>-ТЕВА) ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА**

Альфакальцидол (Альфа D<sub>3</sub>-Тева), проходя единственную реакцию метаболизма в печени и костной ткани, превращается в кальцитриол, восполняя дефицит последнего, и обеспечивает предотвращение развития негативных эффектов глюкокортикоидов на костную ткань. Более детально все эффекты представлены на схеме 3 [97, 107–109]. Теоретически допускаемые механизмы действия полностью подтверждаются практическим применением. Например, ингибирование потери костной массы при применении альфакальцидола (Альфа D<sub>3</sub>-Тева) [110] продемонстрировано даже при терапии кортикоидными в очень высоких дозах, тогда как этот эффект не наблюдался при лечении обычным витамином D, даже при его применении в высоких дозах [111].

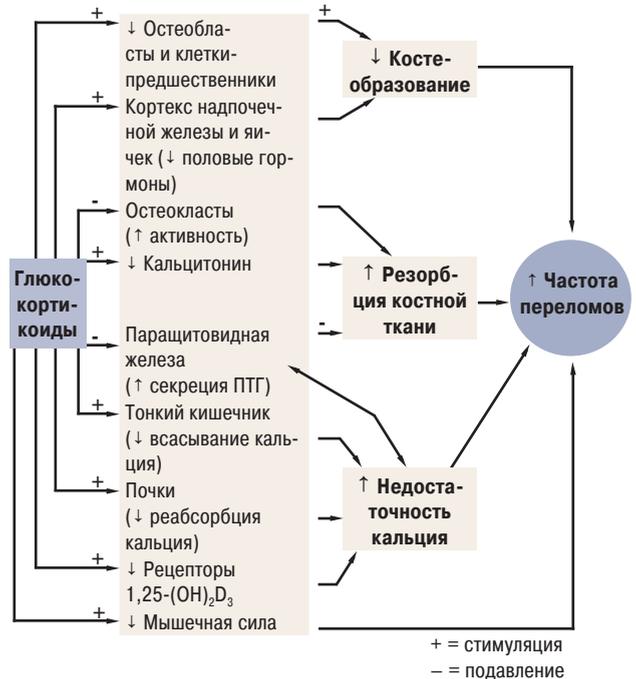


Схема 3. Остеопороз, индуцированный кортикостероидами, и альфакальцидол

**ОСТЕОПОРОЗ ПРИ РА**

Кроме локальной остеопении, у пациентов с РА развивается остеопороз и, следовательно, они подвержены более высокому риску переломов. Потеря костной массы происходит очень рано и коррелирует непосредственно с активностью заболевания, а позже также с отрицательными эффектами ограниченной подвижности (схема 4) [97, 112].

Недавно продемонстрированная в исследовании корреляция между снижением уровня 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и повышением уровня С-реактивного белка имеет важное значение в понимании особенностей патогенеза при РА и противовоспалительной роли D-гормона [112]. Серьезный дефицит D-гормона у ВИЧ-инфицированных пациентов недавно объяснен ингибиторным эффектом TNF-α на синтез D-гормона

(1 $\alpha$ -гидроксилирование) в почках [118]. Существует общее мнение о том, что цитокины (например IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ ) индуцируют резорбцию костной ткани не только при ревматических заболеваниях воспалительного генеза, но и при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК: болезнь Крона, язвенный колит) [97]. Существуют, однако, новые наблюдения, свидетельствующие о том, что цитокины, подобно TNF- $\alpha$ , также препятствуют костеобразованию, способствуя апоптозу остеобластов [5].

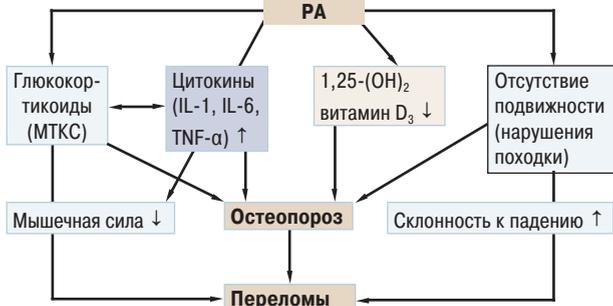


Схема 4. Остеопороз, индуцированный РА

### ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА (АЛЬФА D $_3$ -ТЕВА) ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ ПОТЕРИ КОСТНОЙ МАССЫ И МОДИФИЦИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ РА И ВЗК

Активные метаболиты витамина D обладают иммунорегуляторными эффектами *in vitro* и *in vivo* [23, 24, 32], особенно посредством ингибирования IL-12 [13]. На клеточном уровне 1,25(OH) $_2$ D $_3$  снижает экспрессию клеток Т-хелперов 1 (Th-1) непосредственно или опосредствованно, ингибируя IL-12 из моноцитов [13, 113]. В результате терапии альфакальцидолом или кальцитриолом увеличивается продукция клеток Т-хелперов 2 (Th-2), продуцирующих цитокины, обладающие остеопротекторным действием, подобно IL-4 и IL-10 [26, 113, 114]. Важно знать, что D-гормон обладает протекторными свойствами по отношению к остеобластам против гибели клеток, индуцированной TNF- $\alpha$  [5]. Этим объясняется то, почему активные метаболиты витамина D могут повторно нормализовать сниженное образование новой костной ткани. Этот механизм продемонстрирован *in vivo* на модели остеопении, опосредствованной воспалением (ИМО), экспериментальной модели на животных с имитацией потери костной массы при РА [115], и в которой повышенные уровни цитокинов в сыворотке крови имеют ключевое значение.

Таким образом, факторы, благодаря которым альфакальцидол (Альфа D $_3$ -Тева) становится предпочтительней, чем витамин D, для профилактики и лечения остеопороза, ассоциированного с хроническими воспалительными заболеваниями (РА и ВЗК) [14, 97], включают модуляцию цитокинов, результатом чего является нормализация разобщенных процессов ремоделирования костной ткани (процесса обновления костной ткани) и потенциальное влияние на качество костей (которое особенно ухудшается у пациентов с РА), и повышенный риск падения (вследствие мышечной слабости и нарушений походки).

Однако остается еще ряд вопросов, касающихся иммуномодулирующих свойств альфакальцидола. Прежде всего, до какой меры незначительно ослабленная иммунная система (с повышенными уровнями резорбтивных цитокинов кости, как и повышенного уровня ПТГ) у пациентов с возрастным остеопорозом, особенно у лиц, «быстро теряющих костную массу», приводит к потере костной массы. Во-вторых, до какой степени это нарушение поддается коррекции с помощью применения альфакальцидола [6, 7], с помощью активации клеток-супрессоров или протекторных цитокинов и их рецепторов [116]. Даже *in vitro* при изъятии клеток-супрессоров CD8 повышается число остеокластов на 40%, и компенсация клеток CD8 приводит к тому, что повышенная дифференцировка остеокластов исчезает [7]. Следует внести ясность в вопрос «эндогенного» воздействия альфакальцидола, модифицирующего заболевание, у пациентов с РА, хотя это воздействие — очевидно в теории (схема 5) [112], и в первом пилотном исследовании были предварительные доказательства, свидетельствующие в его пользу [117].

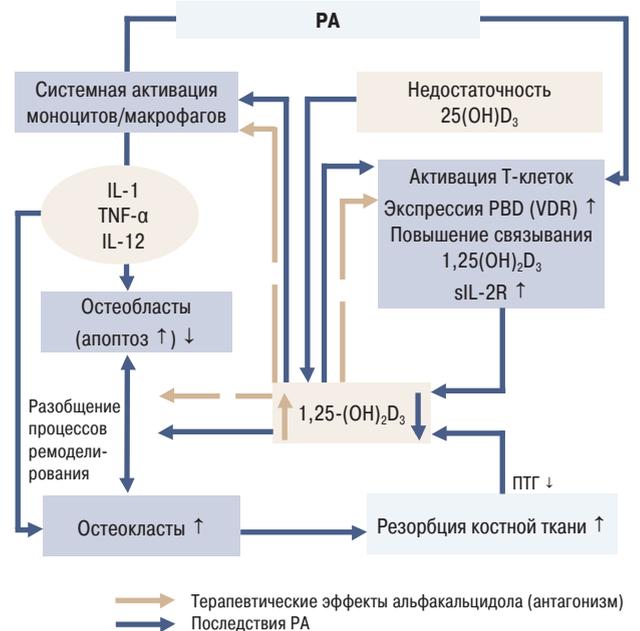


Схема 5. Патогенетические взаимодействия между активацией моноцитарно-макрофагальных клеток и Т-клеток и обменом веществ в костной ткани у пациентов с РА и терапевтические эффекты альфакальцидола (Альфа D $_3$ -Тева)

Ранее не известный иммунообусловленный механизм индукции дефицита D-гормона при заболеваниях человека, отражает большое значение соответствующих, даже более высоких уровней D-гормона для удовлетворительного функционирования иммунной системы человека [112, 118].

### ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Постменопаузальный остеопороз является результатом низкой пиковой массы костной ткани, и/или усиления пери- и постменопаузального уменьшения костной массы. Последнее преимущественно вызвано эстрогенным дефицитом. Уменьшение костной массы приводит к нарушению микроархитектоники костной ткани и, следовательно, к ухудше-

нию качества кости. Механизмы патогенеза, задействованные в этом процессе, приведены на схеме 6.

<b>Патогенетические механизмы</b>	
■ Абсорбция кальция ↓ (50%) (дефицит рецепторов витамина D, дефицит D-гормона; мальабсорбция кальция с неустановленными механизмами)	
■ Апоптоз остеокластов ↓ (TGF-β ↓)	
■ Остеокласты-киллеры ↑	
■ Цитокины (IL-1, IL-6, TNF-α) ↑	
<b>Последствия:</b>	
■ Нарушение минерализации костной ткани	
■ Разобщение процессов ремоделирования (обновления) костной ткани	
■ Перфорация пластинок губчатой ткани	
■ Разъединение трабекул	
■ Раннее нарушение качества костной ткани и повышение частоты переломов	

Рис. 6. Костная масса и качество кости при постменопаузальном остеопорозе

Снижение синтеза D-гормона [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] в почках, вследствие сниженной активности фермента 1-α-гидроксилазы, является патогенетическим кофактором в развитии постменопаузального остеопороза (схема 7). Главную роль здесь играют повышенные выделения кальция (Ca) из костной ткани и сопутствующая супрессия ПТГ или продукция цитокинов [10, 118]. Кроме того, эстроген также является важным кофактором в активации 1α-гидроксилазы [11]. Два важных фактора в активации витамина D в почках, а именно уровни ПТГ и эстрогенов, снижаются после наступления менопаузы и, следовательно, частично объясняют мальабсорбцию кальция и подавление других эффектов D-гормона [10] (см. схему 7). Дефицит рецепторов витамина D (PBD/VDRs) в кишечнике и в костной ткани очевиден; этот дефицит, с учетом количества и активности рецепторов, зависит от эстрогенной недостаточности [12] и также играет определенную роль в мальабсорбции кальция [12].

<b>Потменопаузальная потеря костной массы</b>		
Кофакторы 1α-гидроксилазы: Эстроген ↓; ПТГ ↓; цитокины ↑		
Клиническая эффективность:	Альфакальцидол: +	Витамин D: -
<b>Возрастной остеопороз</b>		
Кофакторы 1α-гидроксилазы: Эстроген ↓; Тестостерон ↓; IGF-1 ↓; IGFBP-3 + 5 ↓; IGFBP-4 ↑; Масса почек ↓		
Клиническая эффективность:	Альфакальцидол: ++	Витамин D: + (недостаточно)

Схема 7. Недостаточность D-гормона, индуцированная кофакторами 1α-гидроксилазы

Однако в этом случае эстрогенный дефицит также рассматривается как основная причина, по отношению к которой низкие уровни и/или снижение активности D-гормона являются вторичными. Это также объясняет ослабленную эндогенную регуляцию продукции цитокинов и цитокиновых эффектов D-гормоном [13–14].

**ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА (АЛЬФА Д<sub>3</sub>-ТЕВА) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА**

Активные метаболиты витамина D, такие как пролекарственная форма альфакальцидол (Альфа

Д<sub>3</sub>-Тева), который трансформируется в организме непосредственно в D-гормон, не образуя других метаболитов, проявляет высокую активность в уменьшении быстрого постменопаузального снижения костной массы [15–19, 21] по сравнению с применением рекомендованных доз витамина D в сочетании с препаратами кальция. Нормализацию вышеуказанного сниженного синтеза и эффективности D-гормона, а также коррекцию мальабсорбции кальция можно рассматривать как механизм действия D-гормона. В этом контексте представляет интерес экспрессия рецепторов эстрогенов в костных клетках, опосредствованная 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [20]. Также принимаются во внимание повышение секреции кальцитонина [21] и нормализация разобщенных процессов ремоделирования костной ткани посредством увеличения TGF-β и остеопрогестерина (ОПГ/OPG) [75] как вероятный механизм действия [22]. Этот механизм действия включает ингибирование постменопаузальной продукции цитокинов, резорбирующих костную ткань [23, 24], особенно TNF-α (или ингибирование его эффекта на обмен веществ в костной ткани, например ингибирование апоптоза остеобластов [5], и увеличение выделения TGF-β, что связано с восстановлением ослабленного апоптоза остеокластов в процессе ремоделирования костной ткани [25, 26]. Также, по-видимому, задействована коррекция повышенного соотношения CD4 : CD8 у пациентов, быстро теряющих костную массу, вследствие повышения CD8 [6, 7] (схема 8).

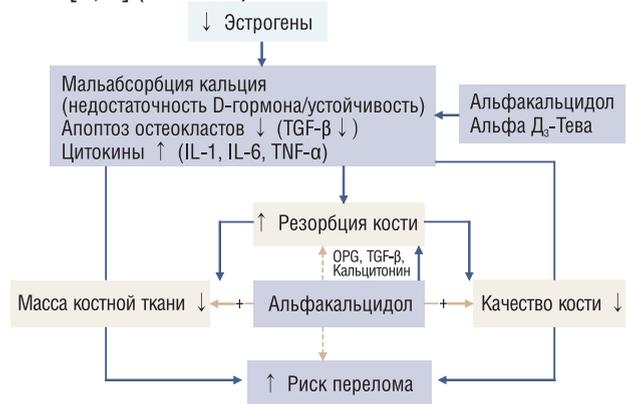


Схема 8. Постменопаузальная потеря массы костной ткани и альфакальцидол

**ИНВОЛЮТИВНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ**

Остеопороз у пациентов пожилого возраста обоих полов характеризуется разобщением процессов ремоделирования костной ткани (снижение костеобразования на фоне повышения, до некоторой степени, резорбции костной ткани). Этот дисбаланс процесса ремоделирования обусловлен дефицитом половых гормонов (эстрогена или тестостерона), так называемой соматопаузой (недостаточностью гормона роста или инсулиноподобного фактора роста (IGF), недостаточностью витамина D, и, что важно, снижением синтеза D-гормона в почках [27–29] и костях (дефицит 1α-гидроксилазы) [30]. Этому также способствуют дефицит рецепторов или снижение аффинности

рецепторов к D-гормону в органах-мишенях [12, 31] (желудочно-кишечный тракт, кости и паращитовидная железа) [10, 32, 33–35].

Несоответствующие уровни  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  приведут к ухудшению всасывания кальция в кишечнике, таким образом, больше кальция будет мобилизоваться из костной системы, что в результате приведет к большей резорбции костной ткани.

Кроме того, недостаточные уровни D-гормона приводят к ограниченному синтезу белков костного матрикса, продуцируемых остеобластами. Этот ограниченный синтез белков костного матрикса и ограниченная регуляция цитокинов, играющих важную роль в ремоделировании кости, оказывают неблагоприятное воздействие на массу и качество костной ткани. Предполагается, что одной из причин этого является уменьшение массы почек в пожилом возрасте. Другая причина заключается в уменьшении наличия кофакторов  $1\alpha$ -гидроксилазы, а именно эстрогена/тестостерона, инсулиноподобных факторов роста (IGFs) и их связывающих белков (ИФРСБ-4/IGFBP-4 ↑, ИФРСБ-3/5/IGFBP-3/5 ↓) (см. схему 7).

Это часто приводит к повышению уровней ПТГ [36–37], поскольку организму необходимо больше ПТГ для поддержания нормальной активности D-гормона [33].

При возрастном остеопорозе повышение резорбции костной ткани не сопровождается повышением костеобразования. Напротив, повышенные уровни ПТГ стимулируют секрецию связывающих белков (IGFBP-4) [47, 48], ингибирующих IGF-1 и 2. Кроме того, недостаточность  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  приводит к снижению секреции TGF-β [25]. Эти факторы приводят к ингибированию продукции, дифференцировки и метаболизма остеобластов, и, следовательно, к снижению костеобразования.

Различные исследовательские группы сделали заключение о том, что, как у мужчин, так и у женщин, снижение IGF-1 и TGF-β в кортикальной и трабекулярной костной ткани бедренной кости, связанном с возрастом, связано с повышением риска переломов [49, 50].

Связывающие белки IGFBP-3 и IGFBP-5 усиливают костный митогенный потенциал IGF-1 и -2, и их содержание уменьшается в пожилом возрасте [51, 52], тогда как уровень IGF-ингибирующего IGFBP-4, как указано выше, повышается [47, 48]. Также особое значение имеет тот факт, что остеобласты у пациентов пожилого возраста менее восприимчивы к системным и местным остеотропным факторам [53]; в этом снижении восприимчивости может играть роль индукция IGFBP-4 посредством ПТГ. Представляется важным наблюдение, что IGF-1 является важным кофактором, подобно эстрогену, в активировании D-гормона в почках, с помощью ферментной системы  $1\alpha$ -гидроксилазы. Кроме того, IGF-1 контролирует экспрессию гена VDR. Иными словами, дефицит IGF-1 приведет к недостаточности D-гормона [54, 55]. Дефицит IGF-1, IGFBP-3 и D-гормона, очевидно, также вызывает снижение мышечной силы, впоследствии повышая

риск падения, и, следовательно, также риск переломов (схема 9) [56–61].

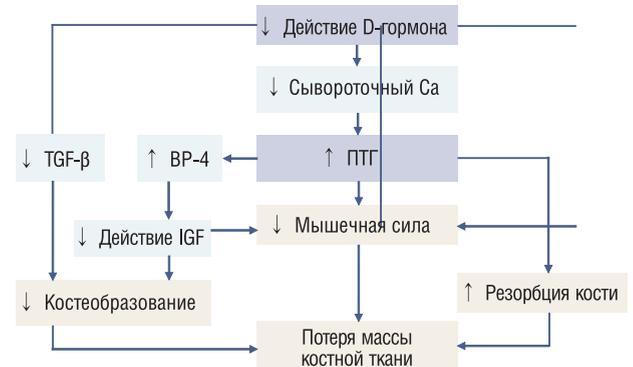


Схема 9. Вторичный гиперпаратиреоз. Воздействие на кости и мышцы

Это объясняет связь между вторичным гиперпаратиреозом и повышением частоты переломов шейки бедра, ребер и лучевой кости, а также тел позвонков. Четкая зависимость между снижением концентрации D-гормона в сыворотке крови и повышением потери костной массы тел позвонков недавно продемонстрирована у пациентов с переломами шейки бедра в течение 1-го года после события [43], после того, как было установлено разобщение процессов ремоделирования кости в этой же выборке пациентов [62]. **Также недавно продемонстрировано, что риск переломов бедра коррелирует с низким содержанием D-гормона в сыворотке крови, но не с уровнями  $25\text{OH}_3$**  [63]. Важно то, что в случае уже существующей потери костной массы на единицу ремоделирования, новые циклы ремоделирования индуцируются посредством ПТГ, таким образом, усиливая дисбаланс процессов ремоделирования костной ткани (процесса обновления костной ткани). Эти повторно подтверждавшиеся изменения уровней и активности D-гормона, и, безусловно имеющие к этому отношение факторы мальабсорбции кальция, вторичный гиперпаратиреоз, снижение мышечной силы и повышение риска падений [10, 32, 33], представляют собой важные первичные патогенетические факторы в развитии остеопороза и повышении частоты переломов у людей пожилого возраста (схема 10).

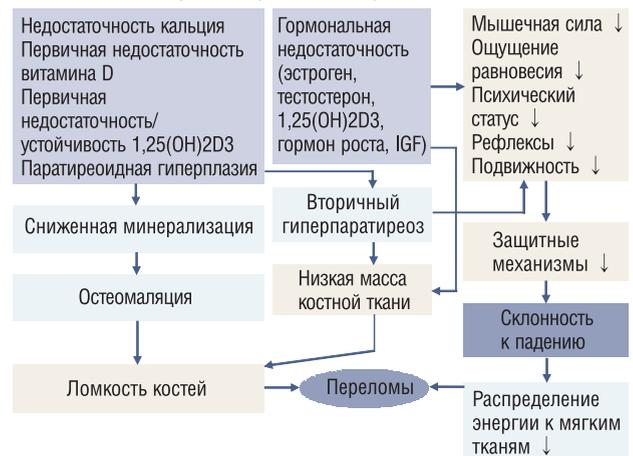
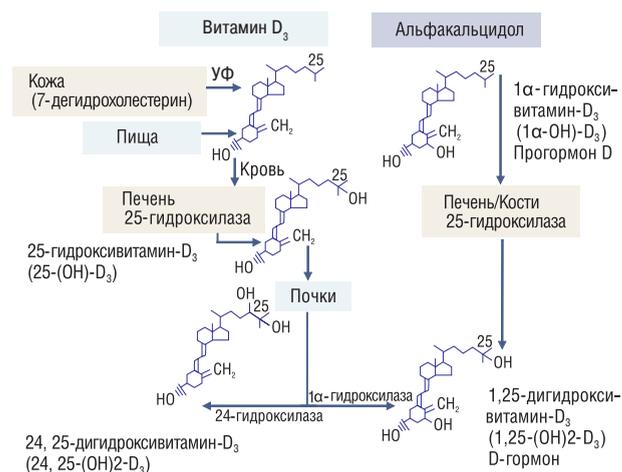


Схема 10. Факторы, задействованные в патогенезе возрастного остеопороза

## ОБОСНОВАНИЕ НАЗНАЧЕНИЯ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА (АЛЬФА D<sub>3</sub>-ТЕВА) ДЛЯ ТЕРАПИИ ИНВОЛЮТИВНОГО ОСТЕОПОРОЗА

У пациентов с недостаточностью природного витамина D и сопутствующими низкими уровнями субстрата 25ОНD<sub>3</sub> в большинстве случаев будет достаточным прием добавок обычного витамина D для преодоления клинической или субклинической остеопороза. Что касается многих специфических лекарственных средств для лечения остеопороза (бисфосфонаты, кальцитонины или фториды), существует обоснование в пользу применения вспомогательной терапии, заключающейся в приеме кальция и витамина D в низких дозах. Однако применение обычного витамина D в физиологических суточных дозах 400–3000 МЕ или 15 мкг 25ОНD<sub>3</sub> не оказалось в достаточной мере эффективным в лечении остеопороза [16, 64–66].

Как уже было продемонстрировано в ранее проведенных исследованиях [67] и также повторно подтверждено в ходе недавно проводившихся исследований [68], при приеме добавок витамина D значительно повышаются уровни субстрата 25ОНD<sub>3</sub>. Даже прием витамина D в более высоких дозах до 50 000 МЕ/нед не оказывает значительного воздействия в присутствии резервов насыщенного 25ОНD<sub>3</sub>, поскольку синтез D-гормона в почках строго контролируется эндогенными регуляторными механизмами (схема 11) [10, 33]. Только прием витамина D в чрезвычайно высоких суточных дозах 50 000 МЕ позволяет обойти эту эндогенную регуляцию [69].



**Схема 11.** Метаболизм витамина D<sub>3</sub> и альфакальцидола

Альфакальцидол (Альфа D<sub>3</sub>-Тева), про D-гормон, с другой стороны, является специфической терапией остеопороза, благодаря чему нет необходимости в дополнительном приеме добавок кальция и/или обычного витамина D в связи с оптимальной абсорбцией кальция, поступающего с пищей.

При терапии альфакальцидолом (Альфа D<sub>3</sub>-Тева) D-гормон поступает в организм, обходя эндогенную регуляцию (см. схему 11). В результате можно достичь намного более высоких концентраций гормона, чем при приеме добавок обычного витамина D в обычной дозировке [10, 69, 70],

и это необходимо для того, чтобы оказывать уравновешивающее воздействие на мальабсорбцию Ca, основывающуюся на дефиците VDR или снижении сродства VDR к D-гормону. Таким образом, с одной стороны, эта разновидность терапии включает прием активного D-гормона, (заместительная терапия D-гормоном), что также эффективно в случае сниженной продукции D-гормона в почках (см. схему 7). С другой стороны, она представляет собой фармакологически активную гормональную терапию для лечения остеопороза, при этом фармакологические эффекты, оказываемые на обменные процессы в паращитовидной железе, мышечной и нервной системе, а также на иммунную систему, могут способствовать снижению риска переломов [71].

Альфакальцидол (Альфа D<sub>3</sub>-Тева) способствует активному всасыванию кальция и фосфата в тонком кишечнике, при этом D-гормон может стимулировать транспорт обоих ионов независимо друг от друга. При необходимости D-гормон будет мобилизовать кальций из костной системы в согласованном взаимодействии с ПТГ. Оба гормона также регулируют реабсорбцию кальция в почках. Это воздействие D-гормона в трех локализациях повышает концентрацию кальция и фосфата в сыворотке крови, способствует нормальной минерализации скелета и нормальной нервно-мышечной проводимости. ПТГ является важным стимулятором активации 25ОНD<sub>3</sub> в 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> с помощью 1α-гидроксилазы в почках (см. схему 11). 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> оказывает супрессивное воздействие на 1α-гидроксилазу и стимулирующее воздействие на 24-гидроксилазу, что приводит, с одной стороны, к расщеплению D-гормона и, с другой стороны — к повышенному образованию 24, 25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Последний является метаболитом, который, очевидно, имеет особенно важное значение для заживления микропереломов и формирования микроскопических костных мозолей, следовательно, способствует улучшению качества костной ткани (см. схему 11).

Наиболее важным эндокринным регулятором ПТГ является D-гормон. Кальцитриол и пролекарственное средство альфакальцидол (Альфа D<sub>3</sub>-Тева) опосредствованно подавляют ПТГ, уровень которого особенно высокий у пациентов пожилого возраста, через улучшение всасывания кальция, но также и непосредственно путем ингибирования пролиферации клеток паращитовидной железы, индуцируя апоптоз [36, 72], а также синтеза и выделения ПТГ, и эффектов ПТГ на костную ткань [73, 74].

*In vitro* 1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в высоких дозах стимулирует дифференцировку остеокластов, но также и остеопротегерина (ОПГ), сильнейшего ингибитора остеокластогенеза, таким образом, регулируя «ремоделирование кости», что чрезвычайно важно для процесса обновления костной массы, непрерывных репаративных процессов при микропереломах, и, следовательно, для стабильности костной системы [74, 75]. *In vivo* D-гормон ингибирует повышенную резорбцию костной ткани у пациентов, быстро теряющих костную массу.

Хотя D-гормон не участвует в регуляции минерализации непосредственно, а скорее повышает уровень кальция и фосфата, это не исключает воздействия на органический матрикс кости или на факторы роста кости. Напротив, существуют убедительные доказательства наличия анаболического эффекта на костную систему. D-гормон повышает синтез TGF- $\beta$  и IGF-2 (TGF- $\beta$  и IGF-2 стимулируют пролиферацию и дифференцировку остеобластов), увеличивает число рецепторов к IGF-1 и улучшает связывание IGF-1 с рецепторами (IGF-1 стимулирует активность остеобластов и синтез матрикса кости) и модулирует активность костных морфогенетических белков (КМБ/ВМРs стимулируют остеоиндукцию) [25, 26, 33, 47, 76–78, 91].

Заслуживает внимания наблюдение, что 1,25(OH) $_2$ D $_3$  *in vitro* повышает продукцию IGFBP-3 [79]. Значение IGF-1 и IGFBPс как кофакторов 1 $\alpha$ -гидроксилазы и в синтезе D-гормона в почках и костях — см. *схему 7*. Кроме того, синтез *in vivo* и *in vitro* коллагена I типа и белков матрикса, таких как остеокальцин и остеоонтин, имеющих чрезвычайно важное значение для минерализации, функционирования и процессов метаболизма костной ткани, усиливается посредством стимулирующего воздействия и транскрипции соответствующих генов [80–82]. Недавно было продемонстрировано, что D-гормон стимулирует транспорт фосфата не только в желудочно-кишечном тракте, но также в остеобластах [83].

Итак, эти результаты свидетельствуют о том, что вследствие терапии альфакальцидолом (Альфа Д $_3$ -Тева) можно ожидать ингибирования повышенной резорбции костной ткани, индуцированной ПТГ, и наличия анаболических эффектов на костеобразование. Кроме того, альфакальцидол (Альфа Д $_3$ -Тева) оказывает воздействие на качество кости, не только вследствие оптимизации минерализации костной ткани (например при субклинической остеомаляции, гетерогенной минерализации) и ингибирования резорбции костной ткани, но также способствуя другим важным процессам, таким как формирование микроскопических костных мозолей, путем регуляции ремоделирования костной ткани. Это, в свою очередь, улучшает ухудшившееся качество костной ткани, как было продемонстрировано в экспериментальных исследованиях на животных, в которых улучшились механические свойства кости [15, 16, 84–86]. Положительные эффекты альфакальцидола (Альфа Д $_3$ -Тева) с учетом оптимизации минерализации кости, увеличения массы кортикальной костной ткани, нормализации процессов ремоделирования кости и улучшения заживления микропереломов, являются одним из вариантов объяснения резкого снижения частоты переломов во всех частях костей (см. *схему 1*).

Повышенная склонность к падениям, в сочетании с меньшим количеством защитных механизмов и сниженным распределением энергии к мягким тканям (снижение индекса массы тела — ИМТ), до настоящего времени недооценивались как источники опасности, играющие роль в повышении

частоты переломов лучевой кости, и особенно бедра и ребер, но также и переломов тел позвонков. Многие падения не являются результатом одной причины, а результатом взаимодействия множества нарушений, связанных с возрастом и состоянием здоровья, особенно снижения мышечной силы и подвижности [87, 88]. Уже длительное время было известно, что костно-мышечная система является «органом-мишенью» для D-гормона [89], но только недавно стало ясно, что D-гормон также регулирует экспрессию фактора роста нервов (ФРН/NGF) [90]. Также недавно было продемонстрировано, что IGFBP-3 выступает в качестве прогностического маркера повышенного риска переломов, а также в значительной мере коррелирует с безжировой массой тела и мышечной силой [54, 61]. D-гормон способствует повышению продукции IGFBP-3 [79] *in vitro* и увеличивает период полувыведения, и, следовательно, эффект IGF-1, одного из наиболее сильных факторов активации мышц. Однако только недавно можно было наблюдать повышение концентрации IGF-1 в плазме крови *in vivo* всего лишь через 14 дней терапии D-гормоном в высоких дозах [91]. Мышечная слабость, нарушения походки и постуральные нарушения у пациентов пожилого возраста можно отнести на счет дефицита D-гормона [58]. Терапия альфакальцидолом (Альфа Д $_3$ -Тева) позволит в значительной мере провести коррекцию этих состояний, и, следовательно, улучшить качество жизни. Более того, вследствие этого уменьшится склонность к падениям, а, значит, и риск переломов в этой группе пациентов (см. *схему 1*).

Клинические исследования по изучению альфакальцидола продемонстрировали как увеличение мышечной силы [89, 92], так и снижение частоты переломов позвонков и шейки бедра на 50–70% по сравнению с контрольными группами [93–95]. Это было особенно очевидным в группе пациентов высокого риска с инсультом [96]. Терапия альфакальцидолом привела к снижению частоты переломов на более ранней стадии, чем при других видах терапии остеопороза, хотя могут быть установлены только умеренные одновременные увеличения костной массы. Правдоподобным объяснением этого наблюдения может быть уменьшение числа падений в результате терапии альфакальцидолом с двойным действием на кости и мышцы. Физиологическая терапия альфакальцидолом значительно снижает частоту клинически значимых осложнений остеопороза у пациентов пожилого возраста, мужчин и женщин, а именно переломов. Кроме того, альфакальцидол снижает интенсивность боли в спине. Этот факт, наряду с простым, удобным для пациентов, способом применения препарата и низкой частотой побочных эффектов, способствует долговременному соблюдению пациентом режима и схемы лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С одной стороны, альфакальцидол (Альфа Д $_3$ -Тева) оказался очень эффективным средством

в снижении быстрой постменопаузальной потери костной массы посредством модуляции Са-регулирующих гормонов, такой как повышение  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и фосфата и, следовательно, сывороточного соотношения  $\text{Ca}/\text{PO}_4$ , в результате чего повышается остеонидная минерализация и кальцитонин. С другой стороны, он ингибирует костно-резорбтивные цитокины, продукция которых повышается в период постменопаузы, и повышает TGF- $\beta$ , таким образом, восстанавливая сниженный апоптоз остеокластов, равно, как и улучшая свойства остеобластов.

При изучении результатов экспериментальных исследований на животных и клинико-фармакологических исследований, становятся понятными наблюдения, когда применение альфакальцидола приводит к заметному снижению частоты переломов, в то же время только умеренно увеличивая массу костной ткани.

При коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с возрастным остеопорозом снижается сопутствующая эндостальная резорбция костной ткани и интракорткальная пористость, обоих факторов, предрасполагающих к переломам. В результате проведения биомеханических испытаний выявлено улучшение механических свойств кости, что свидетельствует об улучшении качества костной ткани. Играет ли роль сниженная тенденция к падениям или нет как результат прямых или опосредствованных влияний альфакальцидола (Альфа  $\text{D}_3$ -Тева) на мышечную силу, нервно-мышечную координацию и постральную функцию, необходимо выяснить в ходе проведения дальнейших исследований. Новые фармакологические экспериментальные исследования на животных показывают, что альфакальцидол (Альфа  $\text{D}_3$ -Тева), в связи с его активацией в организме (в печени и костях), является, с точки зрения соотношения польза/риск, безопасным и эффективным способом поступления D-гормона в организм человека, при этом не вызывая непосредственной стимуляции всасывания кальция в кишечнике, как происходит в случае с кальцитриолом.

Применение добавок кальция и обычного витамина D у пациентов пожилого возраста с дефицитом витамина D с остеопорозом и без него является экономически выгодной терапией для коррекции дефицита кальция/витамина D. Однако многие пациенты с остеопорозом не отвечают на эти виды терапии вследствие нарушений продукции D-гормона и/или дефицита VDRs, а также снижения сродства VDR к D-гормону в органах-мишенях. В этой ситуации терапия альфакальцидолом оказывается очень эффективной, поскольку применение пролекарственного средства, в обход эндогенной регуляции, приведет к фармакологически активным уровням, необходимым для коррекции нарушений VDR. Терапия альфакальцидолом является активной гормональной терапией остеопороза, в кото-

рой фармакологические эффекты, оказываемые на паращитовидные железы, обменные процессы в мышцах и нервах, а также на иммунную систему, способствуют снижению риска переломов. Таким образом, следует различать прием добавок обычного витамина D в низких дозах и кальция для обеспечения базового поступления суточной дозы в организм и их применение в качестве вспомогательного средства к терапии бисфосфонатами и фторидами, а также специфической антиостеопоротической терапии альфакальцидолом.

Улучшение понимания патогенеза остеопороза, индуцированного применением кортикостероидов, и фармакологических эффектов альфакальцидола при этом типе ятрогенной потери костной массы, равно, как и применение специфических моделей на животных с имитацией потери костной массы при воспалительных заболеваниях, позволяет объяснить благоприятные эффекты альфакальцидола в этих условиях. **Различные клинические исследования отчетливо продемонстрировали, что альфакальцидол (Альфа  $\text{D}_3$ -Тева) способствует замедлению потери костной массы, обусловленной применением кортикостероидов, в отличие от обычного витамина D. Благодаря его иммуномодулирующим свойствам, применение альфакальцидола (Альфа  $\text{D}_3$ -Тева) особенно целесообразно для профилактики остеопороза, развивающегося после трансплантации органов, и потери костной массы, обусловленной РА.**

Кроме профилактики и лечения остеопороза, индуцированного применением кортикостероидов, и профилактики постменопаузальной потери массы костной ткани, альфакальцидол (Альфа  $\text{D}_3$ -Тева) прежде всего показан для терапии остеопороза у мужчин и женщин пожилого возраста. Комбинации альфакальцидола (Альфа  $\text{D}_3$ -Тева) с бисфосфонатами, эстрогенами или фторидами могут оптимизировать лечение остеопороза в будущем.

Физиологическая терапия альфакальцидолом (Альфа  $\text{D}_3$ -Тева) значительно снижает частоту переломов, основного осложнения при остеопорозе. Кроме того, она уменьшает интенсивность боли в спине. Этот факт, наряду с хорошей переносимостью этого лекарственного средства, а также простым и удобным способом его применения, позволяет достичь соблюдения пациентом режима и схемы лечения в долгосрочной перспективе, что является важной предпосылкой долговременной успешности этой терапии. □

Список литературы см. в оригинальной публикации: E. Schacht «Rationale for Treatment of Involutional Osteoporosis in Women and for Prevention and Treatment of Corticosteroid-Induced Osteoporosis with Alfacalcidol» в «*Calcif Tissue Int*» (1999) 65: 317–327.