

Дж. У. Регинстер^{1, 2, 3, 4}
 С. де Фройдмонт^{1, 3}
 М.-П. Лекарт²
 Н. Сарлет²
 Дж.-О. Дефран⁵

¹Совместный центр ВОЗ по вопросам здравоохранения при остеоартрозных заболеваниях

²Исследовательский отдел костного и хрящевого метаболизма, Университет Льежа, Льеж, Бельгия

³Отдел эпидемиологии и здравоохранения, Университет Льежа, Льеж, Бельгия

⁴Медицинский центр университета Джорджтауна, Вашингтон, США

⁵Отделение грудной и абдоминальной хирургии, Университет Льежа, Льеж, Бельгия

Ключевые слова:

остеопороз, кортикостероиды, альфакальцидол (Альфа D_3 -Тева), витамин D, профилактика переломов.

АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ (АЛЬФА D_3 -ТЕВА) В ПРОФИЛАКТИКЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА

Резюме. Одним из серьезнейших недостатков длительной терапии глюкокортикоидами является развитие тяжелых форм остеопороза. Снижение кишечной абсорбции Ca — одна из основных причин остеопороза на фоне приема глюкокортикоидов, — может привести к вторичному гиперпаратиреозу. Было установлено, что D-гормон (кальцитриол) и его аналог (альфакальцидол (Альфа D_3 -Тева)) значительно улучшают абсорбцию Ca в кишечнике, что обуславливает снижение плазменного уровня паратиреоидного гормона, обеспечивая нормализацию процессов костного ремоделирования. В данном исследовании оценивали эффективность влияния на минеральную плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника альфакальцидола (Альфа D_3 -Тева) в дозе 1 мкг/сут в сравнении с плацебо у 145 пациентов, получающих длительную терапию глюкокортикоидными препаратами. Результаты данного исследования были сходными с данными других исследований, демонстрирующими преимущество альфакальцидола (Альфа D_3 -Тева) в профилактике потери костной массы и вертебральных переломов по сравнению с пациентами, получавшими терапию этидронатами. На сегодня имеется достаточно большое количество исследований, показывающих, что альфакальцидол (Альфа D_3 -Тева) является обоснованным, безопасным и эффективным препаратом выбора для профилактики остеопороза, вызванного приемом глюкокортикоидов, при условии периодического контроля уровня кальция в плазме крови.

Глюкокортикоиды — важные и высокоэффективные препараты, применяемые при большом количестве заболеваний, в том числе угрожающих жизни пациента и/или значительно снижающих ее качество. Многие из этих заболеваний имеют тенденцию к хронизации и требуют проведения длительной терапии. Значительным недостатком интенсивной и/или длительной терапии глюкокортикоидами является их отрицательное воздействие на состояние костной ткани. Их прием приводит к значительному повышению риска нетравматических переломов. Наиболее яркий пример — компрессионные вертебральные переломы, появляющиеся уже через несколько недель после начала лечения глюкокортикоидами [1].

ВИТАМИН D, D-ГОРМОН И ЕГО АНАЛОГИ И ПАТОГЕНЕЗ ГЛЮКОКОРТИКОИДИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА

Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз представляет собой результат отрицательного воздействия многочисленных факторов на гомеостаз кальция и костный метаболизм [2]. Наиболее существенные из них — ингибирование кишечной абсорбции Ca, снижение его канальцевой реабсорбции с гиперкальциурией, подавление секреции половых гормонов и ингибирование синтеза и активности остеобластов [3]. Синергичное отрицательное воздействие глюкокортикоидов на кишечную абсорб-

цию и реабсорбцию кальция в почках приводит к вторичной гиперпродукции паратиреоидного гормона (ПТГ). Отрицательное воздействие повышения эндогенного уровня ПТГ на костную ткань описано достаточно хорошо [4]. Высокие уровни ПТГ обуславливают снижение плотности костной ткани в позвонках [5], уменьшение толщины кортикального слоя трубчатых костей [6], ускорение костного метаболизма [7] и повышение риска переломов шейки бедренной кости [8, 9]. Использование витамина D и Ca в виде пищевой добавки у лиц пожилого возраста позволяло снизить число невертебральных переломов [10], однако только в ряде случаев это сопровождалось снижением плазменного уровня ПТГ [11]. По данным ряда авторов, использование вместо витамина D его активных метаболитов (D-гормона и его аналогов) позволяет повысить эффективность профилактики и терапии остеопороза, вызванного приемом глюкокортикоидов [12].

Абсорбция Ca из кишечника и транспорт его во внеклеточное пространство осуществляется в 90% случаев активно при непосредственном участии D-гормона, кальцитриола ($1,25(OH)_2D_3$) [13]. Ввиду прямой стимуляции абсорбции кальция в кишечнике и узким терапевтическим окном, кальцитриол достаточно активно влияет на абсорбцию Ca, но в то же время высок риск гиперкальциемии, что следует учитывать при использовании его в терапевтических целях [12].

В одном из исследований, проведенных с участием пациентов пожилого возраста с вертебральными

переломами, альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева) значительно более эффективно, чем витамин D, усиливал абсорбцию Ca в кишечнике [14]. Кроме того, альфакальцидол (1α(OH)₂D₃), в отличие от уже готового кальцитриола (D-гормона), должен пройти трансформацию в печени до 1,25(OH)₂D₃, а затем уже транспортируется кровотоком к органам-мишеням. Так, по данным исследования Y. Seino et al. (1987), при сравнении пика плазменного уровня 1,25(OH)₂D₃ на фоне однократного приема терапевтической дозы кальцитриола (1,25(OH)₂D₃) или альфакальцидола (1(OH)₂D₃) у здоровых мужчин, было установлено, что прием альфакальцидола приводит к медленному подъему уровня 1,25(OH)₂D₃ в сыворотке крови с относительно низким пиковым уровнем [15].

Это, очевидно, значительно снижает риск гиперкальциемии и гиперкальциурии при использовании альфакальцидола вместо кальцитриола.

Также было установлено, что при сходном повышении уровня кальция в сыворотке крови, полученном после приема D-гормона и альфакальцидола (Альфа Д₃-Тева), уровень ПТГ более эффективно снижается на фоне приема альфакальцидола [12].

У пациентов с ревматоидным артритом [16], бронхиальной астмой [17], принимающих глюкокортикоиды, прием альфакальцидола (2 мкг/сут) показал четкое улучшение кальциевого баланса вследствие значительного увеличения фракционной абсорбции кальция. Этот «кишечный» эффект альфакальцидола привел к редукции глюкокортикоидиндуцированного гиперпаратиреоза, что, в свою очередь, обеспечило нормализацию костной резорбции [3, 18].

В эксперименте на молодых крысах терапия альфакальцидом обусловила постоянное повышение прочности кости и улучшение ее биомеханических показателей (прочность на излом, скручивание и т.д.), что сопровождалось значительным снижением концентрации инсулиноподобного фактора роста-I в костной матрице [23]. У здоровых людей было выявлено, что D-гормоны препятствуют снижению уровня остеокальцина в сыворотке крови на фоне приема преднизолона [26].

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА (АЛЬФА Д₃-ТЕВА) В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА, ВЫЗВАННОГО ПРИЕМОМ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Данное исследование проводилось с целью оценки эффективности альфакальцидола в профилактике остеопороза, вызванного приемом глюкокортикоидов. Исследование было двойным слепым проспективным многоцентровым и включало 145 пациентов с заболеваниями, требующими длительной терапии глюкокортикоидами в высоких дозах (≥30 мг/сут преднизолона) [27]. Все пациенты до начала включения в исследование не получали терапию глюкокортикоидами, что позволило оценить профилактическую роль приема альфакальцидола. Пациенты были рандомизированы на 2 группы, которые получали в течение 12 мес либо 1 мкг альфакальцидола (Альфа Д₃-Тева) в сутки (74 пациента), либо кап-

сулы плацебо (71 пациент). Минеральную плотность костей поясничного отдела позвоночника оценивали посредством двухфотонной абсорбциометрии в начале исследования и на 3, 6 и 12-й месяц лечения. Безопасность контролировали с помощью записи всех побочных действий, о которых сообщали пациенты, регулярной проверки общего анализа крови и биохимического исследования сыворотки крови.

Средняя эквивалентная доза преднизолона на исходном уровне составляла 46,6 мг/сут и 46,3 мг/сут в группах, получающих альфакальцидол и плацебо соответственно. Процент изменений минеральной плотности костей после 6 мес лечения составил -2,11% в группе, получавшей альфакальцидол, и -4,00% в группе, получавшей плацебо (p=0,39). Через 12 мес процент минеральной плотности костей составлял +0,39% (ДИ: от -4,28 до 4,81) в группе, получавшей альфакальцидол, и -5,67% (ДИ: от -8,13 до -3,21) в группе, получавшей плацебо; это различие - 6,06 (ДИ: от 0,88 до 11,24) было статистически значимым (p=0,02) (рисунок).

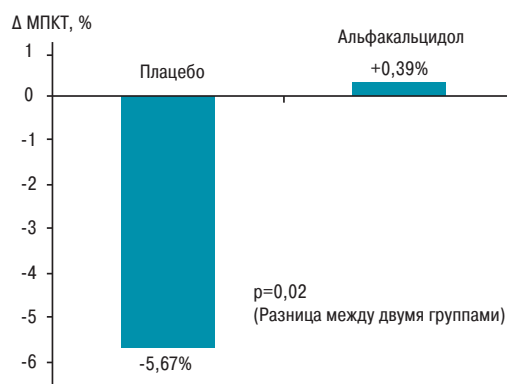


Рисунок. Изменение костной массы (ΔМПКТ, %) у пациентов, получавших терапию глюкокортикоидами (>30 мг преднизолона в сутки) и 1 мкг альфакальцидола (Альфа Д₃-Тева) в сутки либо плацебо

Анализ эффективности лечения также показал значительную разницу между двумя группами в пользу альфакальцидола (3,81%, p=0,01; ДИ: от 0,92 до 6,70). На протяжении всего исследования между двумя группами не было значительной разницы в дозе кортикостероидов. Прием альфакальцидола в процессе терапии не сопровождался выраженными побочными эффектами [27].

Это первое проспективное плацебо-контролируемое исследование с участием сравнительно большой рандомизированной популяции с целью изучения эффективности альфакальцидола в профилактике развития глюкокортикоидиндуцированного остеопороза. В предыдущих исследованиях использовали слишком низкие дозировки глюкокортикоидов, кроме того, длительность лечения была слишком короткой [28, 29]. Также в предыдущие исследования неизменно включались пациенты, которые принимали кортикостероиды в течение различных периодов перед началом исследования, а так как вызванная кортикостероидами потеря костной массы наиболее выражена в течение первых 6–12 мес лечения, эти исследования не позволяли оценить профилактический характер использования альфакальцидола [27–29].

Наши результаты подтверждают данные предыдущих исследований о значительном пре-

имуществе альфакальцидола по сравнению с нативным витамином D в предотвращении глюкокортикоидиндуцированного остеопороза.

Так, прием 50 000 ЕД витамина D раз в неделю и 1 г кальция в сутки 62 пациентами, получавшими глюкокортикоиды при нескольких заболеваниях, не имел преимуществ по сравнению с приемом кальция и плацебо спустя 36 мес [30]. В предыдущем исследовании с меньшим количеством пациентов также сообщалось, что терапия альфакальцидолом (начальная доза 0,25 мкг/сут повышена до 1 мкг/сут) обеспечивала более эффективное предотвращение потери костной массы у пациентов после трансплантации сердца по сравнению с этидронатом [31]. Показатель экскреции Са с мочой, выявляемый при приеме кальцитриола, был, как и ожидалось, намного выше, чем у популяции, получавшей лечение альфакальцидолом [27, 33].

Таким образом, данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что альфакальцидол (Альфа D₃-Тева) является обоснованным, безопасным и эффективным средством в предотвращении остеопороза, вызванного приемом глюкокортикоидов, при условии, что уровень кальция в сыворотке крови контролируется на регулярной основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reid I.R., Grey A.B. (1993) Corticosteroid osteoporosis. *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 7: 573–587.
2. Reginster J.Y., Lecart M.P., Fontaine M.A. et al. (1989) Corticosteroid des et tissu osseux. *Rev. Med. Liege*, 10: 365–373.
3. Ringe J.D. (1997) Active vitamin D metabolites in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, 60: 124–127.
4. Reginster J.Y., Taquet A.N., Fraikin G. et al. (1997) Parathyroid hormone in the treatment of involutional osteoporosis: back to the future. *Calcif Tissue Int.*, 7 (3): 163–168.
5. Villareal D.T., Civitelli R., Chines A. et al. (1991) Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 72: 628–634.
6. Fonseca V., Agnew J.E., Nag D. et al. (1988) Bone density and cortical thickness in nutritional vitamin D deficiency: effect of a secondary hyperparathyroidism. *Ann. Clin. Biochem.*, 25: 271–274.
7. Garaero P., Sornay-Rendu E., Chapuy M.C. et al. (1996) Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 11: 337–339.
8. Compston J.E., Silver A.C., Croucher P.I. et al. (1989) Elevated serum intact parathyroid hormone levels in elderly patients with hip fracture. *Clin. Endocrinol.*, 31: 667–672.
9. Reginster J.Y., Deroisy R., Pirenne H. et al. (1998) High prevalence of low femoral bone mineral density in elderly women living in nursing homes or community dwelling. A plausible role of increased parathyroid hormone secretion. *Osteoporosis Int.* (in press).
10. Chapuy M.C., Arlot M.E., Delmas P. et al. (1994) Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Bone Miner.*, 308: 1081–1082.
11. Lips P., Graafmans W.C., Ooms M.E. et al. (1996) Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.*, 124: 400–406.
12. Baylink D.J., Libanati C.R. (1994) The actions and therapeutic applications of 1 α -hydroxylated derivatives of vitamin D. *Akt. Rheumatol.*, 19: 10–18.
13. Reichel H., Koeffler H.P., Norman A.W. (1989) The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N. Engl. J. Med.*, 320 (15): 980–991.
14. Francis R.M., Boyle I.T., Moniz C. et al. (1996) A comparison of the effects of alfacalcidol treatment and vitamin D₃ supplementation on calcium absorption in elderly women with vertebral fractures. *Osteoporosis Int.*, 6: 284–290.

15. Seino Y., Tanaka H., Yamakoa K. et al. (1987) Circulating 1 α , 25-dihydroxyvitamin D levels after a single dose of 1 α , 25-dihydroxy vitamin D₃ or 1 α -hydroxyvitamin D₃ in normal men. *Bone Miner.*, 2: 479–485.
16. Lund B., Andersen R.B., Friis T. et al. (1977) Effect of 1 α -hydroxyvitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on intestine and bone in glucocorticoid-treated patients. *Clin. Endocrinol.*, 7: 177–181.
17. Lindgren U., Lindholm S., Sarby B. (1978) Short-term effects of 1 α -hydroxy-vitamin D₃ in patients on corticosteroid treatment and in patients with senile osteoporosis. *Acta Med. Scand.*, 204: 29–92.
18. Hahn T.J., Halstead L.R., Teitelbaum S.L. (1979) Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J. Clin. Invest.*, 64: 655–665.
19. Baran D.T. (1994) Nongenomic actions of the steroid hormone 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃. *J. Cell. Biochem.*, 56: 303–306.
20. Baran D.T., Sorensen A.M., Shalhoub V. et al. (1991) 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ rapidly increases cytosolic calcium in clonal rat osteosarcoma cells lacking the vitamin D receptor. *J. Bone Miner. Res.*, 6: 1269–1275.
21. Jenis L.G., Lian J.B., Stein G.S. et al. (1993) 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃-induced changes in intracellular pH in osteoblast-like cells modulate gene expression. *J. Cell. Biochem.*, 53: 234–239.
22. Baran D.T., Sorensen A.M., Shalhoub V. et al. (1992) The rapid nongenomic actions of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ modulate the hormone-induced increments in osteocalcin gene transcription in osteoblast-like cells. *J. Cell. Biochem.*, 50: 124–129.
23. Aerssens J., van Audekercke R., Talalaj M. et al. (1994) Effect of 1 α -vitamin D₃ on bone strength and composition in growing rats with and without corticosteroid treatment. *Calcif. Tissue Int.*, 55: 443–450.
24. Geusens P., Dequeker J., Nijs J. et al. (1991) Prevention and treatment of osteopenia in the ovariectomized rat: effect of combined therapy with estrogens, 1 α -vitamin D, and prednisolone. *Calcif. Tissue Int.*, 48: 127–137.
25. Tanaka Y., Nakumara T., Nishida S. et al. (1996) Effects of synthetic vitamin D analog, ED-71, on bone dynamics and strength in cancellous and cortical bone in prednisolone-treated rats. *J. Bone Miner. Res.*, 11: 325–336.
26. Nielsen H.K., Brixen K., Kassem M. et al. (1991) Acute effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃, prednisone, and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ plus prednisone on serum osteocalcin in normal individuals. *J. Bone Miner. Res.*, 6: 435–440.
27. Reginster J.Y., Kuntze D., Verdikt W. et al. (1999) Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int.*, 9: 75–81.
28. Schaaf O., Bohr R. (1986) Alfacalcidol in prednisolone treatment: a controlled study of the effect on bone mineral density in lumbar spine, femoral neck and shaft. *Calcif. Tissue Int.*, 39 (S): A58.
29. Braun J.J., Birkenhaer-Frenkel D.H., Rietveld A.H. et al. (1983) Influence of 1 α -(OH)D₃ administration on bone and bone mineral metabolism in patients on chronic glucocorticoid treatment: a double-blind controlled study. *Clin. Endocrinol.*, 18: 265–273.
30. Adachi J.D., Bensen W.G., Bianchi F. et al. (1996) Vitamin D and calcium in prevention of corticosteroid-induced osteoporosis: a 3-year follow-up. *J. Rheumatol.*, 23: 995–1000.
31. van Cleemput J., Daenen W., Geusens P. et al. (1996) Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. A comparison of bisphosphonates and vitamin D. *Transplantation*, 61: 1495–1499.
32. Lakatos P., Kiss L., Horvath C. et al. (1996) Effect of alfacalcidol on bone in patients treated with glucocorticoids. *J. Bone Miner. Res.*, 11 (1): S545.
33. Sambrook P., Birmingham J., Kelly P. et al. (1993) Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N. Engl. J. Med.*, 328: 1747–1752.
34. Di Munno O., Beghe F., Favini P. et al. (1989) Prevention of glucocorticoid-induced osteopenia: effect of oral 25-hydroxyvitamin D and calcium. *Clin. Rheumatol.*, 8 (2): 202–207. □

Адрес для переписки:

Дж.У. Рeginстер
Policliniques L. Brull (CHU Cetre-Ville),
Quai Godefroid Kurth 45 (9^{ème} étage),
4029 Льеж, Бельгия