

A. Shiraishi
S. Higashi
H. Ohkawa
N. Kubodera
T. Hirasawa
I. Ezawa
K. Ikeda
E. Ogata

Токуо, Япон

ПРЕИМУЩЕСТВА АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА ПЕРЕД ВИТАМИНОМ D ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА*

Ключевые слова:

альфакальцидол, витамин D, остеопороз, крысы, перенесшие овариэктомию, паратиреоидный гормон.

Резюме. Несмотря на то что альфакальцидол широко применяется в лечении остеопороза, механизм его действия на костную ткань не вполне понятен. Альфакальцидол стимулирует абсорбцию кальция (Ca) в кишечнике, увеличивает его экскрецию с мочой и содержание в плазме крови, подавляет секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ). Необходимо выяснить (особенно для ситуаций с избытком витамина D), будет ли альфакальцидол оказывать протекторное влияние на кости посредством только лишь кальциевых механизмов, является ли развивающаяся супрессия ПТГ необходимым условием для проявления костных эффектов альфакальцидола и будет ли альфакальцидол иметь преимущества перед витамином D при лечении остеопороза. Чтобы ответить на эти вопросы, мы: 1) сравнили влияние альфакальцидола (перорально 0,025–0,1 мкг/кг массы тела) и витамина D₃ (50–400 мкг/кг массы тела) на остеопороз у 8-месячных крыс, перенесших овариэктомию (ОВЭ), в зависимости от кальциевых эффектов обоих препаратов; 2) оценили, будут ли костные эффекты альфакальцидола развиваться независимо от супрессии ПТГ на перенесших паратиреоидэктомию (ПТЭ) крысах, которым непрерывно вводили человеческий ПТГ (1–34). Полученные результаты свидетельствуют о том, что: 1) у ОВЭ-крыс альфакальцидол повышает минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и прочность костей более эффективно, чем витамин D₃, при заданном уровне кальция в моче/плазме крови: для достижения такого же прироста МПКТ требуются высокие дозы витамина D₃, что угрожает гиперкальциемией и нарушением качества кости; 2) в дозах, которые поддерживают содержание Ca в плазме крови < 10 мг/дл, альфакальцидол подавляет экскрецию дезоксипиридинолина с мочой более эффективно, чем витамин D₃; 3) альфакальцидол способен увеличивать костную массу у ПТЭ-крыс, получающих непрерывную инфузию ПТГ, и, следовательно, действует независимо от уровня ПТГ. Полученные данные свидетельствуют о том, что альфакальцидол оказывает протекторное влияние на кости независимо от его кальциевых эффектов и в этом отношении превосходит витамин D₃; костные эффекты альфакальцидола реализуются, по крайней мере отчасти, независимо от супрессии ПТГ. Таким образом, полученные результаты обосновывают клиническую пригодность альфакальцидола и его преимущество перед витамином D₃ при лечении остеопороза.

1 α ,25-дигидроксивитамин D₃ (1 α ,25(OH)2D₃, или кальцитриол), активная и гормональная форма витамина D и его предшественник 1 α ,25-гидроксивитамин D₃ (1 α ,25(OH)D₃ или альфакальцидол) широко используются для лечения различных метаболических болезней костей, включая почечную остеодистрофию, рахит/остеомалацию и остеопороз [1]. Несмотря на то что был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов генной регуляции, осуществляемой активными формами витамина D [2], механизмы действия на тканевом уровне, особенно в костях, продолжают оставаться невыясненными.

1 α ,25(OH)2D₃ играет главную роль в поддержании кальциевого (Ca) и костного гемостаза путем связывания с ядерным рецептором витамина D (VDR) в классических органах-мишенях, включая кишечник, кости, почки и паращитовидные железы [1]. Было выяснено, что 1 α ,25(OH)2D₃ стимулирует абсорбцию Ca в кишечнике, резорбцию, равно как и образование, костей, реабсорбцию Ca в дистальных почечных канальцах, подавляет генную транскрипцию паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальцитонина в паращитовидных железах и щитовидной железе соответственно [1].

*По материалам публикации: A. Shiraishi, S. Higashi, H. Ohkawa, N. Kubodera, T. Hirasawa, I. Ezawa, K. Ikeda, E. Ogata. The advantage of alfacalcidol over vitamin D in the treatment of osteoporosis. *Calcified tissue international*. 11/1999, 65(4): 311–316. Международный эндокринологический журнал, 2010, № 7(31), с. 196–203. Перевод А.В. Савустьяненко.

Хорошо известно, что $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ проявляет анаболическое действие в отношении костной ткани у животных с дефицитом витамина D [3, 4]. При этом $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ делает следующее: 1) увеличивает абсорбцию Ca в кишечнике, повышая его уровень в плазме крови и экскрецию с мочой; 2) снижает содержание ПТГ в плазме крови путем прямого ингибирования секреции/синтеза ПТГ за счет связывания с VDR парацитовидных желез, а также путем непрямого ингибирования секреции ПТГ за счет повышения концентрации Ca в плазме крови; 3) уменьшает резорбцию костей вследствие снижения содержания ПТГ и 4) увеличивает образование костной ткани путем влияния на Ca и фосфатный гомеостаз [5].

Напротив, влияние активного метаболита витамина D на кости в условиях избытка витамина D остается неясным. Если говорить более конкретно, то нужно выяснить, будут ли наблюдаемые костные эффекты только лишь следствием повышения содержания Ca в плазме крови и моче (отражение стимулированной абсорбции Ca), и если так, то является ли снижение содержания эндогенного ПТГ необходимым условием для анаболического действия активного метаболита витамина D в костях. Ответ на эти вопросы поможет обосновать использование активного метаболита витамина D, такого как альфакальцидол, для лечения остеопороза, и верифицировать его преимущество перед более дешевым витамином D, который также может нормализовывать баланс Ca. Настоящее исследование проведено для того, чтобы: 1) сравнить предупреждающее влияние альфакальцидола, применяемого перорально, и витамина D₃, применяемого перорально, на развитие остеопороза и ломкость костей у перенесших овариэктомию (ОВЭ) крыс среднего возраста в зависимости от кальциевых эффектов обоих препаратов; 2) выяснить, является ли супрессия ПТГ необходимой для проявления костных эффектов препаратов, для чего использовали перенесших паратиреоидэктомию (ПТЭ) крыс, которым непрерывно вводили ПТГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лекарственные средства

Человеческий ПТГ (1–34) [чПТГ(1–34)] был выделен в «Peptide Institute Inc.» (Осака, Япония). $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ (альфакальцидол) был синтезирован в «Chugai Pharmaceutical Co. Ltd», витамин D₃ (холекальциферол) был выделен в «WAKO Chemical Industries Ltd.» (Осака, Япония). Оба вещества расщепили в среднепочечном триглицериде (СЦТ).

Дизайн эксперимента

Исследования на крысах, перенесших ОВЭ. Крысы-самки линии Wistar-Imamichi в возрасте 8 мес были приобретены в Imamuchi Institute For Animal Reproduction (Ибараки, Япония) и акклиматизированы к стандартным лабораторным условиям при температуре $23\pm 2^\circ\text{C}$ и влажности 40–70%. Крыс содержали в простерилизованных клетках, кормили стандартной пищей для грызунов, со-

державшей 1,25% Ca и 1,06% фосфатов (CE-2, Clea Japan Inc.), и не ограничивали в доступе к водопроводной воде. 90 крыс были разделены на 9 групп. В 1-ю группу включали неоперированных крыс. Всем остальным крысам выполнили билатеральную ОВЭ и разделили на восемь групп: 2-я группа — контрольная группа крыс с ОВЭ, 3–5-я группы — крысы, получающие лечение альфакальцидом, 6–9-я группы — крысы, получающие лечение витамином D₃. Животным 1-й и 2-й групп давали СЦТ (плацебо) перорально в дозе 1 мл/кг массы тела (MT). В 3–5-й группах получали альфакальцидол перорально в дозах 0,025; 0,05 и 0,1 мкг/кг MT соответственно 5 раз в неделю. В 6–9-й группах получали витамин D₃ перорально в дозах 50; 100; 200 и 400 мкг/кг MT соответственно 5 раз в неделю. Длительность эксперимента составила 12 нед.

Исследования на крысах, перенесших ПТЭ. Крысы-самцы линии Sprague-Dawley в возрасте 7 нед были приобретены в «Clea Japan Inc.» (Токио, Япония) и содержались так, как описано выше. 36 крыс были случайно разделены на 5 групп. В 1-ю группу включали неоперированных крыс, во 2–5-ю группы — крыс, которым выполнили ПТЭ (операции выполняли в 0-й день). ПТЭ считали успешной, если по состоянию на 1-й день уровень ионизированного кальция (Ca^{2+}) в крови был $< 1,15$ ммоль/л. ПТЭ-крысы были разделены на 4 группы: 2-я группа — ПТЭ-контроль, 3-я группа — ПТЭ + ПТГ + плацебо, 4-я группа — ПТЭ + ПТГ + альфакальцидол 0,1 мкг/кг MT, 5-я группа — ПТЭ + ПТГ + альфакальцидол 0,2 мкг/кг MT. ЧПТГ(1–34) в дозе 2,4 мкг/сут или его плацебо (150 мМ раствора натрия хлорида, содержащего 2% цистеин-HCl, pH 1,5) непрерывно вводили с помощью осмотического насоса (мини-насос Alzet) в течение 14 дней. Альфакальцидол и его плацебо давали перорально 9 раз во время 14-дневного экспериментального периода. Через заданные интервалы времени мониторировали уровень Ca^{2+} в крови; животных умерщвляли на 14-й день эксперимента.

Исследования на животных были выполнены в соответствии с руководством по этике работы с животными Chugai Pharmaceutical. Протоколы эксперимента были одобрены Комитетом по биоэтике.

Биохимический анализ

После последнего приема пищи животные голодали в течение 24 ч. В этот период собирали мочу. Кровь забирали из абдоминальной аорты в условиях эфирного наркоза. Образцы крови и мочи центрифугировали, для того чтобы получить супернатант плазмы крови или мочи, которые сохраняли при температуре -20°C до момента проведения замеров. Содержание Ca и фосфатов в плазме крови и моче определяли с помощью аутоанализатора («Hitachi 71700», Токио, Япония). Содержание Ca^{2+} в крови определяли электродным методом с помощью аутоанализатора («Cairon Co. Ltd.», Токио, Япония). Содержание в моче дезоксирипиридинолина измеряли с помощью наборов PYRILINKS-D (Metra Biosystems Inc., США).

Исследование костей

Для исследования костей взяты поясничные позвонки, бедро и большеберцовая кость. Позвонок L_v был отделен и сохранен при температуре -20 °C для измерения механической прочности. Другие позвонки (L_{II}-L_{IV}) сохранялись в 70% этаноле при температуре 4 °C для определения минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Левое бедро сохраняли при -20 °C, правое бедро фиксировали в 70% этаноле при 4 °C для измерения механической прочности и МПКТ соответственно.

Измерение МПКТ (мг/см²) поясничных позвонков и правого бедра осуществляли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) («DCS-600 Aloka», Япония). Во время проведения анализа бедро поделили на 10 равных областей вдоль его основной оси, и средние значения МПКТ для трех наиболее проксимальных областей (1-3-я), следующих четырех сканируемых областей (4-7-я) и трех наиболее дистальных сканируемых областей (8-10-я) отражали плотность проксимальной, средней и дистальной частей бедра соответственно.

Гистология костей. Были приготовлены срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, для гистопатологического исследования проксимальных отделов большеберцовых костей. С этой целью после некропии большеберцовые кости фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, декальцифицировали в 10% этилендиаминтетрауксусной кислоте и заливали парафином. Парафиновые срезы (3 мкм) окрашивали с помощью гематоксилина и эозина для исследования под световым микроскопом.

Тесты на прочность. Левое бедро использовали для измерения механической прочности с помощью теста на трехточечный изгиб. Изгибающую силу прикладывали со скоростью 6 мм/мин до тех пор, пока не происходил перелом. Для измерения механической прочности тела позвонка L_v использовали компрессионный тест. После удаления краниального и каудального концов от каждого тела позвонка получен центральный цилиндр с плоскопараллельными концами высотой примерно 5 мм. Для проведения замеров цилиндры помещали в прибор для нагрузочного теста (TK-252C «MUROMACHI KIKAI Co. Ltd.», Япония). Для того чтобы приложить компрессионную силу к образцу, использовали стальной диск, перемещавшийся с деформационной скоростью 10 мм/мин. Предел прочности на разрыв (максимальная нагрузка: N) получали прямо из кривой «нагрузка — деформация» [6].

Статистический анализ

Результаты выражали в виде средних значений ± стандартная ошибка. Статистический анализ выполняли с помощью программы SAS (Statistic Analysis System). Достоверность различий определяли с помощью ANOVA и множественных сравнений Даннетта (рис. 6 и 7 — см. далее) или t-критерия Стьюдента (рис. 3 и 5 — см. далее). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Протекторное влияние альфакальцидола и витамина D₃ на кости как функция концентрации Са в плазме крови

У 8-месячных ОВЭ-крыс изучили влияние альфакальцидола и витамина D₃ на остеопороз, вызванный дефицитом эстрогенов. Повышающиеся дозы альфакальцидола и витамина D₃ назначали 5 раз в неделю в течение 3 мес, начиная со 2-й недели после ОВЭ. В результате оказалось, что и альфакальцидол, и витамин D₃ повышали МПКТ в дозозависимой манере, что согласовывалось с небольшим (в пределах нормального диапазона) увеличением содержания Са в плазме крови. Для того чтобы более детально оценить взаимосвязь между способностью обоих препаратов повышать содержание кальция и оказывать протекторное влияние на кости, значения МПКТ были отмечены на оси координат против соответствующих им значений концентрации Са (рис. 1). Видно, что в исходных условиях МПКТ средней части бедра значительно снижалась у ОВЭ-крыс по сравнению с неоперированными животными. После применения животным повышающихся доз альфакальцидола и витамина D₃ была выявлена положительная корреляция между ростом МПКТ и повышением концентрации Са. Однако необходимо отметить, что кривая альфакальцидола поднимается более круто, чем кривая витамина D₃, и проходит через значения для неоперированных животных. Аналогичные данные получены и для МПКТ в проксимальных и дистальных участках бедра (данные не представ-

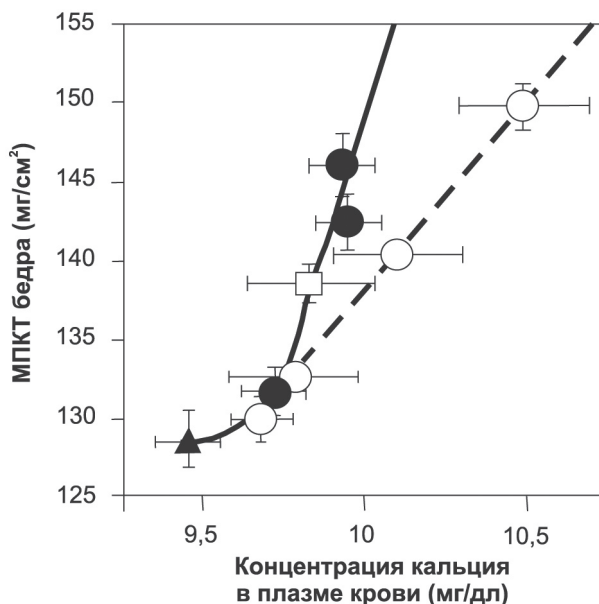


Рис. 1. Взаимосвязь между влиянием альфакальцидола и витамина D₃ на МПКТ и концентрацию Са в плазме крови у перенесших ОВЭ крыс. У ОВЭ-крыс (возраст 8 мес) перорально применяли альфакальцидол (0,025; 0,05; 0,1 мкг/кг МТ (●)) или витамин D₃ (50; 100; 200; 400 мкг/кг МТ (○)) 5 раз в неделю в течение 3 мес, после чего измеряли МПКТ в среднем участке бедра и концентрацию Са в плазме крови. Неоперированные крысы обозначены □, ОВЭ-крысы до лечения обозначены ▲. На рис. 1-5: значения представлены в виде средних ± стандартное отклонение (n=10)

лены). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при фиксированной концентрации Са в плазме крови альфакальцидол более эффективно увеличивает МПКТ по сравнению с витамином D₃, и что более высокие дозы витамина D₃ требуются для того, чтобы достичь такого же уровня МПКТ.

Было изучено также влияние обоих препаратов на прочность костей (рис. 2). И хотя прочность костей увеличивалась по мере роста концентрации Са на фоне приема обоих препаратов, кривая для альфакальцидола была более крутой, чем для витамина D₃. Необходимо отметить, что влияние витамина D₃ на прочность достигало плато при дозе 200 мкг/кг МТ, и что доза 400 мкг/кг не приводила к соответствующему повышению плотности костей. Такие же результаты были получены и в том случае, когда значения МПКТ и прочности костей были отмечены против экскреции Са с мочой (данные не представлены). Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что при одном и том же уровне кальция в плазме крови/моче альфакальцидол более эффективен, чем витамин D₃, в отношении увеличения костной массы и прочности костей, сниженных при дефиците эстрогенов.

Для того чтобы еще лучше прояснить полученные данные, костные эффекты альфакальцидола и витамина D₃ оценили при заданной концентрации Са в плазме крови < 10 мг/дл. Как следует из рис. 3, альфакальцидол достоверно повышает прочность костей по сравнению с исходным состоянием крыс после ОВЭ, в то время как витамин D₃ не делает этого. Таким образом, альфакальцидол оказывает протекторное влияние на кости в дозах, кото-

рые не вызывают гиперкальциемии. В то же время могут потребоваться более высокие дозы витамина D₃, чтобы вызвать такие же увеличивающие массу эффекты в костях; при этом будут наблюдаться гиперкальциемия и нарушение прочности костей.

Альфакальцидол ингибирует резорбцию костей более эффективно, чем витамин D₃. Чтобы заглянуть в механизмы, с помощью которых альфакальцидол проявляет протекторное действие в костях, оценили экскрецию с мочой дезоксипиридинолина (маркер костной резорбции) как показатель содержания Са в плазме крови. Как следует из рис. 4, и альфакальцидол, и витамин D₃ дозозависимо снижали содержание дезоксипиридинолина в моче, однако кривая для альфакальцидола была более крутой, чем для витамина D₃. Когда данные проанализировали для животных с содержанием Са в плазме крови < 10 мг/дл (рис. 5), стало видно, что ОВЭ приводила к существенному повышению экскреции дезоксипиридинолина с мочой, которая с помощью альфакальцидола была снижена почти до того же уровня, что и у неоперированных крыс. Применение витамина D₃ в дозах, поддерживающих концентрацию Са < 10 мг/дл, не приводило к достоверному подавлению экскреции дезоксипиридинолина (см. рис. 5).

Протекторное влияние альфакальцидола на кости без супрессии ПТГ

Для того чтобы определить, является ли супрессия эндогенного ПТГ необходимым условием для костных эффектов альфакальцидола, изучили влияние этого препарата на кости и кальциевый метаболизм у перенесших ПТЭ крыс, у которых

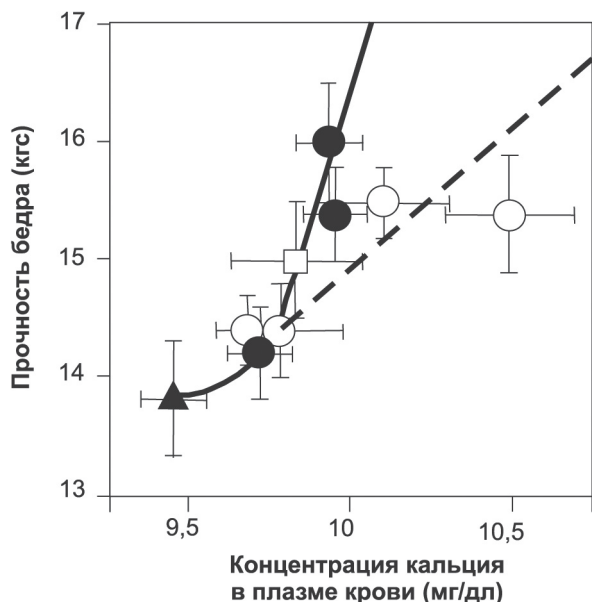


Рис. 2. Взаимосвязь между влиянием альфакальцидола и витамина D₃ на прочность бедренной кости и концентрацию Са в плазме крови у ОВЭ-крыс. У 8-месячных ОВЭ-крыс перорально применяли альфакальцидол (●) или витамин D₃ (○) в течение 3 мес так же, как это описано для рис. 1, после чего измеряли прочность бедренной кости и концентрацию Са в плазме крови. Неоперированные крысы обозначены □, ОВЭ-крысы до лечения обозначены ▲

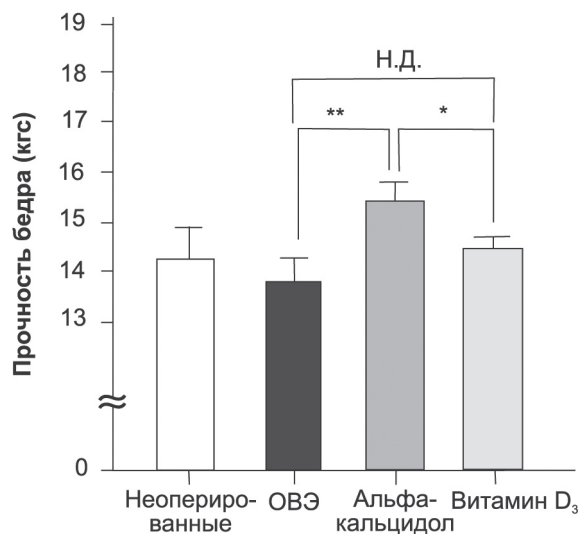


Рис. 3. Альфакальцидол повышает прочность бедренной кости более эффективно, чем витамин D₃, при заданном содержании Са в плазме крови. Альфакальцидол (0,025; 0,05; 0,1 мкг/кг МТ) или витамин D₃ (50; 100; 200; 400 мкг/кг МТ) вводили ОВЭ-крысам тем же способом, что и на рис. 1. Влияние альфакальцидола и витамина D₃ на прочность бедренной кости сравнили у крыс с содержанием Са < 10 мг/дл. Н.Д. – различия недостоверны. На рис. 3, 5, 6: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 (t-критерий Стьюдента)

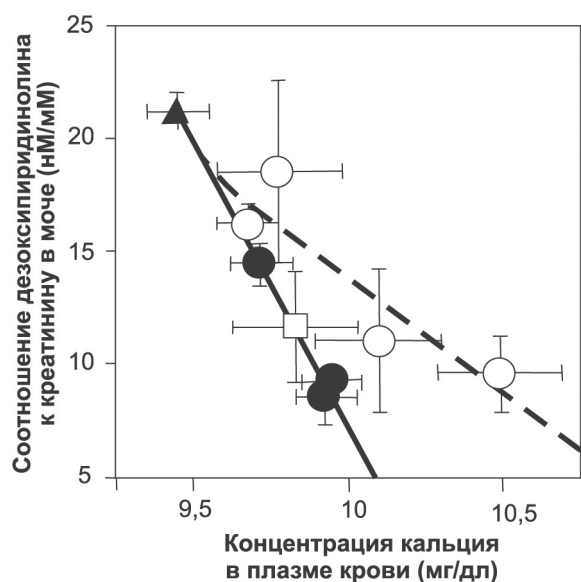


Рис. 4. Взаимосвязь между влиянием альфакальцидола и витамина D₃ на экскрецию дезоксипиридинолина с мочой и концентрацию Са в плазме крови у ОВЭ-крыс. У ОВЭ-крыс назначали альфакальцидол (●) или витамин D₃ (○) так же, как это описано для рис. 1, после чего измеряли экскрецию дезоксипиридинолина с мочой и концентрацию Са в плазме крови. Неоперированные крысы обозначены □, ОВЭ-крысы до лечения обозначены ▲

относительная нормокальциемия поддерживалась путем непрерывной инфузии чПТГ(1–34) с помощью осмотических мини-насосов. Этим животным с фиксированным уровнем ПТГ назначали перорально альфакальцидол в повышающихся дозах 9 раз в течение 14-дневного экспериментального периода. После этого животных умерщвляли, а кости забирали на анализ. Как следует из рис. 6, после успешной ПТЭ наблюдались гипокальциемия (~5 мг/дл) и гиперфосфатемия (~12 мг/дл); непрерывная инфузия чПТГ(1–34) приводит

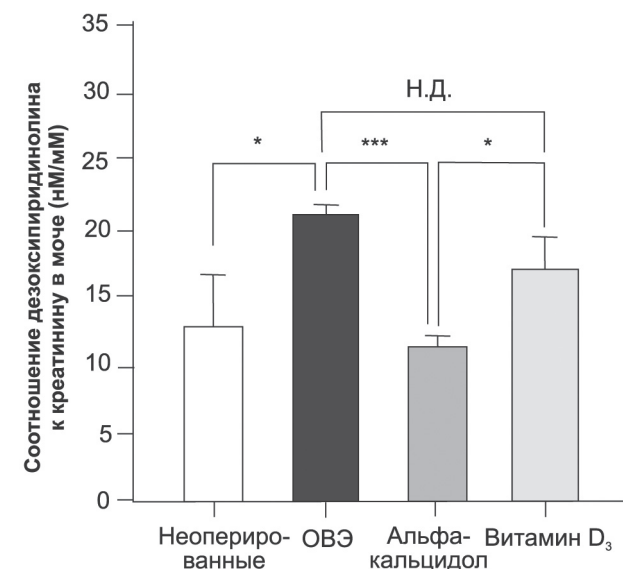
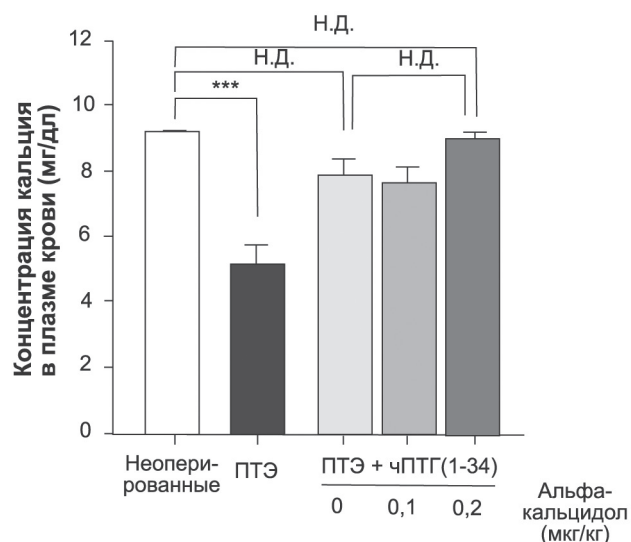


Рис. 5. Альфакальцидол снижает экскрецию дезоксипиридинолина с мочой более эффективно, чем витамин D₃. Альфакальцидол (0,025; 0,05; 0,1 мкг/кг МТ) или витамин D₃ (50; 100; 200; 400 мкг/кг МТ) вводили ОВЭ-крысам тем же способом, что и на рис. 1. Влияние альфакальцидола и витамина D₃ на экскрецию дезоксипиридинолина с мочой сравнили у крыс с содержанием Са <10 мг/дл. Н.Д. – различия недостоверны

ла к повышению содержания Са в плазме крови до 8 мг/дл вместе со снижением содержания фосфатов в плазме крови до 9 мг/дл. Применение альфакальцидола не приводило к достоверным изменениям содержания Са в плазме крови.

Влияние альфакальцидола на МПКТ у ПТЭ-крыс, которым вводили чПТГ(1–34), представлено на рис. 7. Во время 2-недельного периода альфакальцидол дозозависимо повышал МПКТ. Анаболический эффект альфакальцидола был также подтвержден гистологическим анализом прокси-

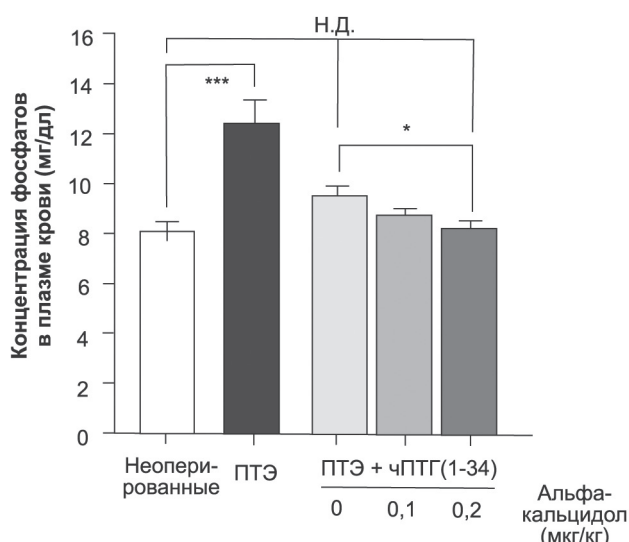


Рис. 6. Влияние альфакальцидола на содержание Са и фосфатов в плазме крови у перенесших ПТЭ крыс, которым вводили ПТГ. ПТЭ-крысам (возраст 7 нед) непрерывно подкожно вводили чПТГ(1–34) со скоростью 2,4 мкг/сут. Альфакальцидол (0,1; 0,2 мкг/кг МТ) давали перорально 9 раз в течение 14-дневного периода, после чего измеряли содержание Са и фосфатов в плазме крови. Значения представлены в виде средних ± стандартное отклонение (n=5 для неоперированных крыс, n=7 – для ПТЭ-крыс, n=8 – для других групп). Н.Д. – различия недостоверны

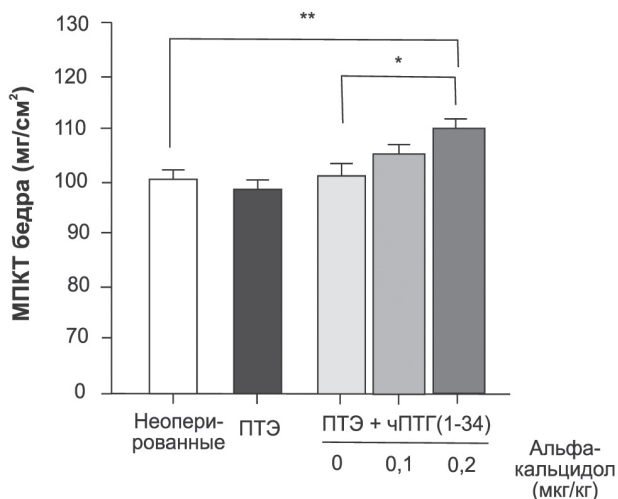


Рис. 7. Влияние альфакальцидола на МПКТ бедра у ПТЭ-крыс, которым вводили ПТГ. ПТЭ-крысам (возраст 7 нед), которым непрерывно вводили чПТГ(1–34), был назначен альфакальцидол так же, как и на рис. 6. После умерщвления животных измеряли МПКТ бедра. Значения представлены в виде средних ± стандартное отклонение (n=5 для неоперированных крыс, n=7 – для ПТЭ-крыс, n=8 – для других групп). *p<0,05, **p<0,01 (множественные сравнения Даннетта)

мальных отделов большеберцовой кости (рис. 8). Применение альфакальцидола у ПТЭ-крыс, которым вводили ПТГ, приводило к увеличению объема трабекулярной кости. Поверхность кости у животных, получавших альфакальцидол, была выстлана большими кубовидными клетками, напоминающими активные остеобласты (данные не представлены). Таким образом, полученные результаты свиде-

тельствуют о том, что протекторное влияние альфакальцидола на кости не зависит от уровня ПТГ. Это согласуется с нашей концепцией о том, что влияние альфакальцидола на кости, по крайней мере отчасти, осуществляется независимо от его влияния на абсорбцию Са и результирующей супрессии секреции ПТГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Остеопороз является системным заболеванием костей, которое характеризуется снижением костной массы и повышением риска переломов костей [7]. Для лечения при постменопаузальном остеопорозе, развивающемся вследствие дефицита эстрогенов, широко применяют гормонозаместительную терапию [8]. Однако при этом развивается ряд неблагоприятных побочных эффектов, таких как вагинальные кровотечения и риск развития гормональнозависимого рака.

Препараты витамина D в целом хорошо переносятся, накоплено достаточно данных в пользу их применения при лечении остеопороза [9]. Дефицит витамина D и низкое потребление Са в пожилом возрасте приводят к повышению уровня ПТГ, что также вносит вклад в высокую распространенность остеопороза. Показано, что прием витамина D и Са снижает выраженность остеопороза и частоту неverteбральных переломов [10, 11]. У лиц пожилого возраста зафиксировано нарушение образования $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках [12, 13] и снижение чувствительности кишечника к $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [14], что также нарушает абсорбцию Са и приводит к от-

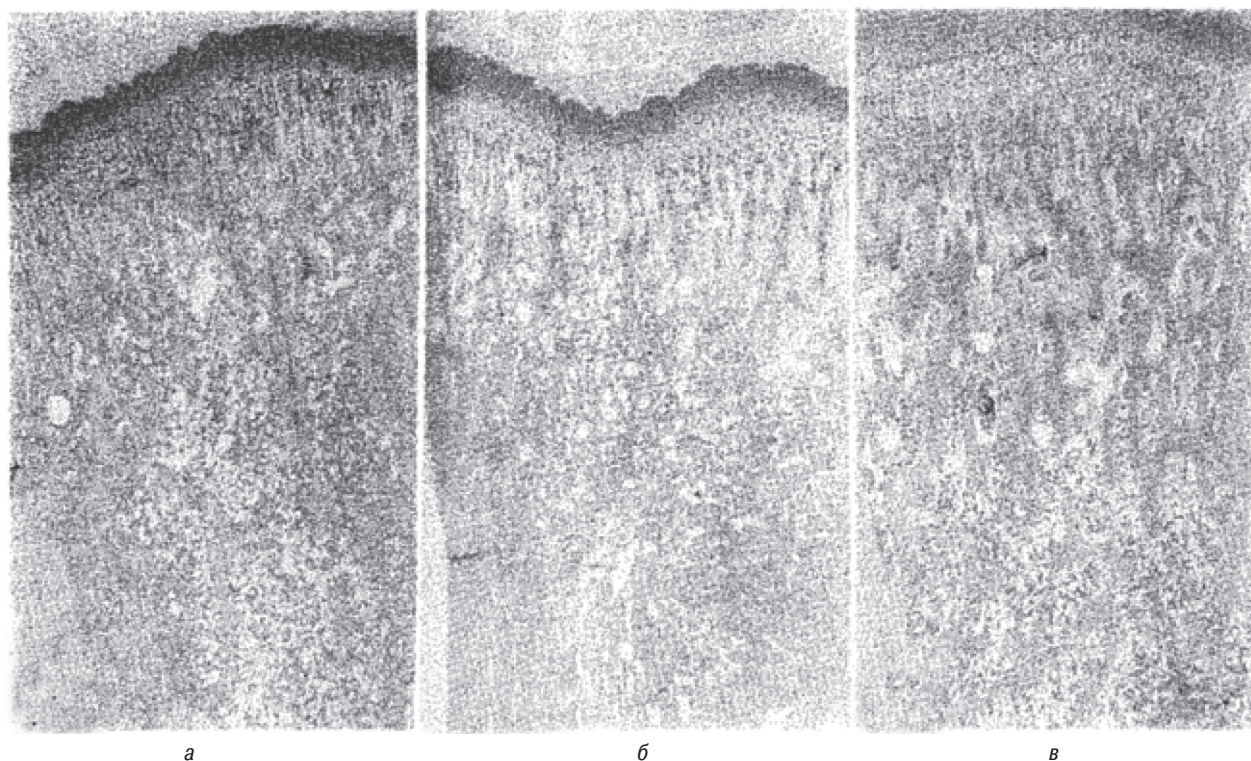


Рис. 8. Альфакальцидол увеличивает объем трабекулярной кости у ПТЭ-крыс. ПТЭ-крысам (возраст 7 нед), которым непрерывно вводили чПТГ(1–34), был назначен альфакальцидол (0,2 мкг/кг МТ) так же, как и на рис. 6. Представлены микрофотографии гистологических срезов проксимальных отделов большеберцовых костей неоперированных крыс (а), ПТЭ-крыс, которым вводили чПТГ(1–34) (б) и ПТЭ-крыс, которым вводили чПТГ(1–34) и назначали альфакальцидол (в) (x 100). Срезы были окрашены гематоксилином и эозином

рицательному балансу Са. Во всех этих случаях $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ предпочтительно применять в дозах, превышающих фармакологические дозы витамина D, что может привести к интоксикации витамином D вследствие его длительной задержки в мягких тканях [9]. В одних рандомизированных проспективных клинических исследованиях, изучавших МПКТ при постменопаузальном остеопорозе, было показано, что $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ эффективно снижает выраженность остеопороза [15, 16], в то время как в других подобные эффекты получены не были [17], возможно, вследствие применения препарата в более низких дозах. В 3-летнем проспективном многоцентровом одиночном слепом исследовании, включавшем 622 женщины с компрессионными переломами позвонков, показано, что лечение $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ приводит к снижению частоты новых вертебральных переломов [18]. В клиническом исследовании из Японии также установлено, что альфакальцидол — предшественник D-гормона, который в организме превращается в кальцитриол (D-гормон), повышает плотность костей и уменьшает частоту переломов позвонков [19].

В дополнение к стимуляции абсорбции Са в кишечнике $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ усиливает реабсорбцию Са в почках, работая в содружестве с ПТГ. Общеизвестно, что эти механизмы поддержания позитивного баланса Са лежат в основе протекторного действия $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на кости. В самом деле, наши данные свидетельствуют о том, что и альфакальцидол, и витамин D_3 увеличивают МПКТ и прочность костей, одновременно повышая содержание Са в плазме крови и моче. Это предполагает, что костные эффекты этих препаратов зависят от их кальциевых эффектов. Важным, однако, является тот факт, что наши данные, соотнесенные с кальциевыми эффектами, свидетельствуют о том, что альфакальцидол увеличивает костную массу и улучшает качество костей более эффективно, чем витамин D_3 , при заданном уровне Са. Это указывает на то, что протекторное влияние альфакальцидола на кости, по крайней мере отчасти, реализуется независимо от его влияния на нормализацию Са-баланса. Несмотря на то что механизмы, с помощью которых активная форма витамина D оказывает положительное влияние на кости, остаются неизвестными, наши результаты указывают на то, что альфакальцидол подавляет резорбцию костей после повышения костного ремоделирования вследствие дефицита эстрогенов.

Хорошо известно, что высокие дозы $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ приводят к стимуляции остеокластной резорбции костей вследствие индукции образования остеокластогенезподдерживающих молекул в стромальных клетках костного мозга, недавно идентифицированных как RANKL/TRANCE [20, 21]. Этот феномен, наблюдаемый *in vitro*, противоречит нашим данным и данным других исследователей [22–25] *in vivo*, поскольку показано, что в дозах, не приводящих к развитию гиперкальциемии, активный метаболит витамина D_3 повышает костную массу, по крайней мере отчасти, за счет по-

давления костной резорбции. Исходя из данных о том, что костные протекторные эффекты альфакальцидола наблюдаются при постоянных уровнях ПТГ (см. рис. 7), разумно допустить, что активный метаболит витамина D_3 ингибирует костную резорбцию независимо от супрессии ПТГ. Необходимо проводить дальнейшие исследования, чтобы уточнить механизмы, с помощью которых активный метаболит витамина D_3 тормозит резорбцию костей, особенно при состояниях со значительной костной резорбцией, таких как дефицит эстрогенов (настоящее исследование) или поражение костей, индуцированное раком [26].

Несмотря на многообещающие эффекты альфакальцидола, выявленные в опытах на животных, и терапевтическую эффективность, подтвержденную во многих, хотя и не во всех клинических исследованиях, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не одобрен для лечения остеопороза в США. По-видимому, это связано в значительной степени с умеренной эффективностью препаратов активных метаболитов витамина D и риском развития гиперкальциурии/гиперкальциемии, что и является причиной их довольно ограниченного терапевтического применения. В связи с этим необходимо проводить дальнейшие исследования влияния на кости и механизмов действия других аналогов активного метаболита витамина D, таких как ОСТ [26], который обладает меньшей кальциемической активностью и, следовательно, может вводиться в высоких дозах без риска развития побочных эффектов, и ED-71 [25], оказывающий, по-видимому, более выраженный анаболический эффект на кости. Эти препараты являются многообещающими для применения по всему миру в качестве недорогих средств лечения метаболических заболеваний костей.

Список литературы находится в редакции

ПЕРЕВАГИ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛУ ПЕРЕД ВІТАМІНОМ D ПРИ ЛІКУВАННІ ОСТЕОПОРОЗУ

**A. Shiraiishi, S. Higashi, H. Ohkawa,
N. Kubodera, T. Hirasawa, I. Ezawa,
K. Ikeda, E. Ogata**

Резюме. Незважаючи на те що альфакальцидол широко використовується в лікуванні остеопорозу, механізм його дії на кісткову тканину не зовсім зрозумілий. Альфакальцидол стимулює абсорбцію кальцію (Са) у кишечнику, збільшує його екскрецію із сечею та вміст у плазмі крові, пригнічує секрецію паратиреоїдного гормону (ПТГ). Необхідно з'ясувати (особливо для ситуацій з надлишком вітаміну D), чи буде альфакальцидол виявляти протекторний вплив на кістки за допомогою лише кальцієвих механізмів, чи є супресія ПТГ необхідною умовою для прояву кісткових ефектів альфакальцидола чи буде альфакальцидол мати переваги перед вітаміном D при лікуванні остеопорозу. Щоб відповісти на ці питання, ми: 1) порівняли вплив альфакальцидола (перорально 0,025–0,1 мкг/кг маси тіла) і вітаміну D_3 (50–400 мкг/кг маси тіла) на остеопороз у 8-місяч-

них пацюків, які перенесли оваріектомію (ОВЕ), залежно від кальцієвих ефектів обох препаратів; 2) оцінили, чи будуть кісткові ефекти альфакальцидолу розвиватися незалежно від супресії ПТГ, для чого використовували пацюків, які перенесли паратиреоїдектомію (ПТЕ) і яким безперервно вводили людський ПТГ (1–34). Отримані результати свідчать про те, що: 1) в ОВЕ-пацюків альфакальцидол підвищує мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) і міцність кісток більш ефективно, ніж вітамін D_3 , при заданому рівні кальцію в сечі/плазмі крові: для досягнення такого ж приросту МЩКТ потрібні високі дози вітаміну D_3 , що загрожує гіперкальціємією і порушенням якості кістки; 2) у дозах, які підтримують вміст Са в плазмі крові < 10 мг/дл, альфакальцидол пригнічує екскрецію дезоксипіридиноліну із сечею більш ефективно, ніж вітамін D_3 ; 3) альфакальцидол здатний збільшувати кісткову масу в ПТЕ-пацюків, які одержують безперервну інфузію ПТГ, і, отже, діє незалежно від рівня ПТГ. Отримані дані свідчать про те, що альфакальцидол робить протекторний вплив на кістки незалежно від його кальцієвих ефектів і щодо цього перевершує вітамін D_3 ; кісткові ефекти альфакальцидолу реалізуються, принаймні частково, незалежно від супресії ПТГ. Таким чином, отримані результати обґрунтовують клінічну придатність альфакальцидолу і його перевагу перед вітаміном D_3 при лікуванні остеопорозу.

Ключові слова: альфакальцидол, вітамін D, остеопороз, пацюки, які перенесли оваріектомію, паратиреоїдний гормон.

THE ADVANTAGE OF ALFACALCIDOL OVER VITAMIN D IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

A. Shiraishi, S. Higashi, H. Ohkawa,
N. Kubodera, T. Hirasawa, I. Ezawa,
K. Ikeda, E. Ogata

Summary. Although alfacalcidol is widely used in the treatment of osteoporosis, its mechanism of action in bone is not fully understood. Alfacalcidol

stimulates intestinal calcium (Ca) absorption, increases urinary Ca excretion and serum Ca levels, and suppresses parathyroid hormone (PTH) secretion. It remains to be clarified, especially under vitamin D-replete conditions, whether alfacalcidol exerts skeletal effects solely via these Ca-related effects, whether the resultant suppression of PTH is a prerequisite for the skeletal actions of alfacalcidol, and, by inference, whether alfacalcidol has an advantage over vitamin D in the treatment of osteoporosis. To address these issues, we: 1) compared the effects of alfacalcidol p.o. (0.025–0.1 µg/kg body weight) vis-à-vis vitamin D_3 (50–400 µg/kg body weight) on bone loss in 8-month-old, ovariectomized (OVX) rats as a function of their Ca-related effects; 2) examined whether the skeletal effects of alfacalcidol occur independently of suppression of PTH, using parathyroidectomized (PTX) rats continuously infused with hPTH (1–34). The results indicate that: 1) in OVX rats, alfacalcidol increases bone mineral Density (BMD) and bone strength more effectively than vitamin D_3 at given urinary and serum Ca levels: larger Doses of vitamin D_3 are required to produce a similar BMD-increasing effect, in the face of hypercalcemia and compromised bone quality; 2) at Doses that maintain serum Ca below 10 mg/dl, alfacalcidol suppresses urinary Deoxyypyridinoline excretion more effectively than vitamin D_3 ; 3) alfacalcidol is capable of increasing bone mass in PTX rats with continuous infusion of PTH, and therefore acts independently of PTH levels. It is suggested that alfacalcidol exerts bone-protective effects independently of its Ca-related effects, and is in this respect superior to vitamin D_3 , and that the skeletal actions of alfacalcidol take place, at least in part, independently of suppression of PTH. Together, these results provide a rationale for the clinical utility of alfacalcidol and its advantage over vitamin D_3 in the treatment of osteoporosis.

Key words: alfacalcidol, vitamin D, osteoporosis, ovariectomized rats, parathyroid hormone. □

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КОРТИКОСТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА АКТИВНЫМИ АНАЛОГАМИ ВИТАМИНА D_3 (АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛОМ — АЛЬФА D_3 -ТЕВА)

Целью данного обзора и метаанализа было обосновать применение активных форм витамина D_3 (например альфакальцидола — Альфа D_3 -Тева) в лечении и профилактике кортикостероид (КС)-индуцированного остеопороза (ОП) и сравнить их по эффективности с другими методами терапии ОП. Поиск исследований проводили в базе данных MEDLINE/ PubMed с 1966 по 2003 г. Экспериментальные исследования на животных и фундаментальные исследования активных форм витамина D_3 (альфакальцидола — Альфа D_3 -Тева) были

включены в обзор; клинические исследования, в том числе с участием пациентов, перенесших трансплантацию органов, — в метаанализ. В качестве первичной конечной точки использовали изменение (в процентном отношении) минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничных позвонков, вторичной — частоту вертебральных переломов.

Всего было найдено 44 соответствующие публикации. Экспериментальные исследования на животных и фундаментальные исследования показали, что активные аналоги витамина D_3 (альфакальцидол —

Альфа Д₃-Тева) могут предупреждать потерю массы костной ткани, вызванную терапией КС. Что касается влияния на МПКТ, суммарная величина эффекта (ВЭ) активных аналогов витамина D₃ по сравнению с отсутствием лечения, плацебо, природным витамином D₃ и/или препаратами кальция составила 0,35 (95% ДИ 0,18–0,52); по сравнению с бисфосфонатами –1,03 (95% ДИ –1,71...–0,36). Суммарный относительный риск переломов позвонков при использовании активных аналогов витамина D₃ в сравнении с отсутствием лечения, плацебо, природным витамином D₃ и/или препаратами кальция составил 0,56 (95% ДИ 0,34–0,92); по сравнению с бисфосфонатами — 1,2 (95% ДИ 0,32–4,55).

АНАЛОГИ ВИТАМИНА D (АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ (АЛЬФА Д₃-ТЕВА) И КАЛЬЦИТРИОЛ) ПО СРАВНЕНИЮ С ПРИРОДНЫМ ВИТАМИНОМ D В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОТЕРИ МАССЫ КОСТНОЙ ТКАНИ И СВЯЗАННЫХ С ОСТЕОПОРОЗОМ ПЕРЕЛОМОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО МЕТААНАЛИЗА

Для сохранения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и предупреждения остеопоротических переломов женщинам в период ранней постменопаузы и пациентам, получающим кортикостероиды (КС), рекомендуется назначать профилактическую терапию (препараты кальция, витамин D, аналоги витамина D, эстрогены, бисфосфонаты). Сравнению эффективности природного витамина D и его аналогов (альфакальцидола (Альфа Д₃-Тева) и кальцитриола) в профилактике указанных нарушений был посвящен метаанализ, проведенный бельгийскими учеными. В анализ включили 14 исследований по изучению эффективности природного витамина D, 9 — по альфакальцидолу (Альфа Д₃-Тева) и 10 — по кальцитриолу. Его результаты показали, что аналоги витамина D (Альфа Д₃-Тева и кальцитриол) обладают более выраженным профилактическим эффектом в отношении потери массы костной ткани и остеопоротических переломов у пациентов, не получающих КС. Так, в отношении предотвращения потери МПКТ в исследованиях по сравнению аналогов витамина D (Альфа Д₃-Тева и кальцитриола) с плацебо была показана величина эффекта (ВЭ), равная 0,36 ($p < 0,0001$), в то время как в исследованиях по сравнению природного витамина D и плацебо ВЭ составила всего 0,17 ($p = 0,0005$); различие между аналогами и природным витамином D было высокодостоверным ($p < 0,05$). Разница была статистически достоверной и в отношении изменения МПКТ только поясничных позвонков: ВЭ составила 0,43 ($p = 0,0002$) и 0,21 ($p = 0,001$) соответственно ($p = 0,047$). Аналоги витамина D (Альфа Д₃-Тева и кальцитриол) также обладали более выраженным эффектом в отношении снижения риска переломов по сравнению с природным витамином D: разность рисков (РР), то есть снижение абсолютного риска по сравнению с плацебо, составила 10% (95% ДИ 2–17) и 2% (95% ДИ 1–3) соответственно ($p < 0,0001$). Частота вертебральных и невертебральных переломов была достоверно ниже

Таким образом, активные аналоги витамина D₃ (альфакальцидол — Альфа Д₃-Тева) не только эффективнее, чем отсутствие лечения, плацебо, природный витамин D₃ и/или препараты кальция, сохраняют костную ткань при лечении КС, но и более эффективны в отношении снижения риска вертебральных переломов. Только бисфосфонаты превосходят их по эффективности.

Возможно, в дальнейшем стоит изучить эффективность комбинированной терапии альфакальцидол + бисфосфонаты, где альфакальцидол выступает в качестве базисной терапии вместо витамина D.

Подготовлено по материалам: De Nijs R.N. et al. (2004) Osteoporos Int., 15(8): 589–602.

при применении аналогов витамина D по сравнению с природным витамином D — на 13,4% (95% ДИ 7,7–19,8) и 6% (95% ДИ 1–12) соответственно. В отношении показателя МПКТ у пациентов, получающих КС, оба режима терапии продемонстрировали сопоставимую ВЭ — 0,38 для аналогов и 0,41 — для природного витамина D ($p = 0,88$). Однако относительно МПКТ только позвонков аналоги обладали выраженным и статистически достоверным профилактическим эффектом (ВЭ 0,43; $p < 0,0001$) в отличие от природного витамина D (ВЭ 0,33; $p = 0,21$), хотя разница между двумя методами терапии и не была статистически достоверной ($p = 0,52$). В то же время в прямых сравнительных исследованиях эффективности аналогов (Альфа Д₃-Тева и кальцитриола) и природного витамина D у пациентов, получавших КС, было отмечено достоверное преимущество аналогов в отношении профилактики снижения МПКТ шейки бедренной кости (ВЭ 0,31; $p = 0,02$) и переломов позвонков (РР 15%; 95% ДИ 6,5–25). Таким образом, аналоги витамина D (Альфа Д₃-Тева и кальцитриол) превосходят по эффективности природный витамин D в отношении профилактики потери массы костной ткани как минимум в 2 раза и переломов позвонков при первичном, в том числе постменопаузальном, остеопорозе (ОП). При КС-индуцированном ОП наличие или отсутствие превосходства аналогов над природным витамином D зависело от метода сравнения: при непрямом сравнении различия в эффективности были статистически недостоверны, в то время как при прямом сравнении аналоги продемонстрировали достоверные преимущества. При КС-индуцированном ОП аналоги представляются более эффективными в отношении профилактики вертебральных переломов, однако это предположение должно быть подтверждено в сравнительных плацебо-контролируемых исследованиях.

Подготовлено по материалам: Richy F. et al. (2005) Calcif. Tissue Int., 76(3): 176–186.

АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ (АЛЬФА Д₃-ТЕВА) ПО СРАВНЕНИЮ С ОБЫЧНЫМ ВИТАМИНОМ D ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ, ИНДУЦИРОВАННОМ ВОСПАЛЕНИЕМ

Воспалительные заболевания могут вызывать системный остеопороз вследствие таких факторов, как повышенные циркулирующие концентрации воспалительных цитокинов (интерлейкина-6 — ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа — ФНО-α), лечение глюкокортикоидами, снижение двигательной активности пациента. Кроме того, в патогенезе остеопороза, связанного с воспалением, важную роль играют нарушения метаболизма витамина D. D-гормон обладает плеiotропными свойствами не только в отношении гомеостаза кальция, но и мышечной ткани (повышает силу мышц), нервной и иммунной систем. D-гормон подавлял высвобождение цито-

кинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α) из макрофагов и стимулировал секрецию остеопротегерина *in vitro*, а на моделях артрита у животных уменьшал выраженность симптомов. В рандомизированных контролируемых исследованиях было обосновано назначение альфакальцидола вместо обычного витамина D в профилактике и лечении вторичного остеопороза. В отличие от витамина D₃, альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева) улучшал метаболизм костной и мышечной ткани и облегчал симптомы заболевания у пациентов с ревматоидным артритом.

Подготовлено по материалам: Scharla S.H. et al. (2005) J. Rheumatol. Suppl., 76: 26–32.

РОЛЬ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА (АЛЬФА Д₃-ТЕВА) ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХСЯ ВЫСОКОЙ СКОРОСТЬЮ УТРАТЫ КОСТНОЙ МАССЫ

У женщин с постменопаузальным остеопорозом назначение альфакальцидола позволяет повысить минеральную плотность трабекулярной кости, предотвратить утрату кортикальной кости и значительно снизить риск вертебральных переломов в будущем. К настоящему времени накоплены убедительные доказательства, свидетельствующие, что альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева) может быть особенно эффективным при состояниях, характеризующихся ускоренной потерей костной массы. Альфакальцидол 1 мкг/сут полностью предотвращал утрату костной массы на протяжении 3 лет у женщин после первого года менопаузы. В крупном исследовании с участием больных, получавших глюкокортикоиды (ГК) в высоких дозах (эквивалентные 46,6 мг преднизолона в сутки), утрата костной массы позвоночника, наблюдавшаяся в группе нелеченых пациенток, полностью предотвращалась применением альфакальцидола 1 мкг/сут. У больных с ГК-индуцированным остеопорозом независимо от наличия вертебральных переломов в анамнезе альфакальцидол, назначаемый в дозе 1 мкг/сут в течение 3 лет, повышал минеральную плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника, уменьшал выраженность боли в спине и достоверно снижал частоту новых вертебральных переломов по сравнению с обычным витамином D. У пациентов, перенесших трансплантацию сердца, альфакальцидол в комбинации с кальцием замедлял снижение МПКТ позвоночника и бедренной кости по сравнению с контрольной группой, получавшей этидронат + кальций. У пациентов, принимавших альфакальцидол, наблюдалось снижение риска новых вертебральных переломов

на протяжении 2-летнего наблюдения. При сравнении альфакальцидола и обычного витамина D у женщин пожилого возраста с радиологически верифицированным вертебральным переломом абсорбция фракционированного кальция повышалась после 3 мес лечения альфакальцидолом и не изменялась на фоне приема витамина D₃. Как показал недавно проведенный метаанализ 14 исследований с обычным витамином D и 19 исследований с аналогами D-гормона (альфакальцидолом и кальцитриолом), аналоги D-гормона имеют более выраженный профилактический эффект в отношении утраты костной массы и снижения риска переломов у пациентов, не получавших лечение ГК. По данным включенных в метаанализ исследований, в которых проводилось прямое сравнение аналогов D-гормона и природного витамина D у больных, получавших ГК, аналоги D-гормона обладают значительными преимуществами в отношении МПКТ бедренной кости и спинальных переломов. Таким образом, в ситуациях, характеризующихся высокой скоростью утраты костной массы, включая ГК-индуцированный остеопороз, ранний постменопаузальный остеопороз и трансплантацию органов, лечение альфакальцидолом (Альфа Д₃-Тева) улучшает костное ремоделирование, повышает МПКТ и снижает риск переломов. По сравнению с обычным витамином D альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева) проявляет более выраженный костнопротекторный эффект, что позволяет минимизировать принимаемые дозы и риск побочных эффектов, включая гиперкальциемию.

Подготовлено по материалам: Reginster J. et al. (2005) J. Rheumatol. Suppl., 76: 21–25.

ОСТЕОПОРОЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: ЗНАЧЕНИЕ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Помимо локальной остеопении, у больных ревматоидным артритом (РА), как получающих, так

и не получающих глюкокортикоиды (ГК), в 30–50% случаев развивается остеопороз, индуцированный

множеством факторов, что подвергает таких пациентов повышенному риску переломов. Потеря костной массы происходит очень рано и прямо коррелирует с активностью заболевания, а на поздних стадиях РА — с отрицательными эффектами ограниченной подвижности. Выступая как патогенетический кофактор, ГК снижают абсорбцию кальция в кишечнике и повышают его экскрецию почками, что в результате приводит к компенсаторному увеличению высвобождения паратиреоидного гормона (ПТГ) и повышению чувствительности кости к ПТГ. Кроме того, ГК ингибируют функцию остеобластов и благоприятные эффекты ростовых факторов и половых гормонов на кость. При РА-индуцированном остеопорозе важную роль играет снижение содержания D-гормона, которое коррелирует с повышением уровня C-реактивного белка и может еще больше усугублять воспаление. Препараты D-гормона (альфакальцидол, кальцитриол) обладают иммунорегуляторными эффектами *in vitro* и *in vivo*, ингибируя цитокины интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО)- α и особенно ИЛ-12. На клеточном уровне D-гормон снижает экспрессию Т-хелперов 1-го типа прямо и опосредованно путем подавления высвобождения ИЛ-12 из моноцитов. Лечение альфакальцидолом или кальцитриолом приводит к увеличению образования Т-хелперов 2-го типа, которые продуцируют остеопротекторные цитокины, такие как ИЛ-4 и ИЛ-10. Следует подчеркнуть, что D-гормон защищает остеобласты от ФНО- α -индуцированной

гибели клеток. После конверсии в D-гормон в печени и костях альфакальцидол противодействует вышеописанным патогенетическим факторам ГК. D-гормон является естественным иммуномодулятором организма, вырабатываемым макрофагами при необходимости снижения чрезмерной иммунологической реакции по механизму обратной связи. Данные, полученные в области патогенеза ГК-индуцированного остеопороза и фармакологических эффектов альфакальцидола при этом типе ятрогенной потери костной массы, а также результаты экспериментальных исследований на животных с моделированием остеопороза при воспалительных заболеваниях объясняют благоприятные эффекты альфакальцидола, применяемого по данным показаниям. Многочисленные клинические исследования убедительно продемонстрировали, что альфакальцидол (Альфа D₃-Тева), в отличие от обычного витамина D, замедляет ГК-индуцированную потерю костной массы. Благодаря своим иммуномодулирующим свойствам альфакальцидол (Альфа D₃-Тева) показан при РА-индуцированной потере костной массы и для профилактики посттрансплантационного остеопороза, а также в качестве вспомогательного препарата при болезньюмодифицирующем лечении РА и иммуносупрессорной терапии после трансплантации.

Подготовлено по материалам: Schacht E. (2000) Z. Rheumatol., 59 (1): 10–20.

АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ (АЛЬФА D₃-ТЕВА) И ОБЫЧНЫЙ ВИТАМИН D В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА, ИНДУЦИРОВАННОГО ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

Прием обычного витамина D представляет собой употребление диетической добавки к рациону питания, а применение альфакальцидола (Альфа D₃-Тева) является активной гормонотерапией. У пациентов с отсутствием дефицита витамина D либо при нарушении его метаболизма обычный витамин D не активируется в почках вследствие мощного механизма обратной связи, в то время как альфакальцидол, будучи гидроксированным в одном положении, обходит этот механизм и повышает количество активного D-гормона в различных тканях-мишенях. Несмотря на это, большинство врачей продолжают назначать обычный витамин D в сочетании с кальцием в качестве профилактики или для лечения остеопороза, вызванного глюкокортикоидами (ГК). Цель данного исследования заключалась в сравнении терапевтической эффективности аналога D-гормона альфакальцидола и обычного витамина D у больных с ГК-индуцированным остеопорозом независимо от наличия вертебральных переломов в анамнезе. Пациентов, длительно получавших ГК, рандомизировали для ежедневного приема альфакальцидола 1мкг + кальций 500 мкг (n=103) или витамина D₃ 1000 МЕ + кальций 500 мг (n=101). После 3 лет лечения уровень мине-

ральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника в группе альфакальцидола повысился на 2,4%, а в группе витамина D₃ — снизился на 0,8% (p<0,0001); для МПКТ шейки бедра изменения составили +1,2 vs -0,8% соответственно (p<0,006). Пациентов с новыми вертебральными, невертебральными переломами, а также переломами любой локализации было достоверно меньше в группе альфакальцидола. Снижение риска переломов при лечении альфакальцидолом сопровождалось достоверно более выраженным уменьшением боли в спине по сравнению с группой витамина D₃ (p<0,0001). Побочные эффекты в обеих группах были легкими; умеренная гиперкальциемия развилась только у 3 пациентов группы альфакальцидола и у 2 больных группы витамина D₃. Таким образом, у пациентов с ГК-индуцированным остеопорозом, получающих препараты кальция, альфакальцидол (Альфа D₃-Тева) в значительной степени превосходит по эффективности обычный витамин D. Назначение последнего в качестве монотерапии в настоящее время не рекомендуется.

Подготовлено по материалам: Ringe J.D. et al. (2005) J. Rheumatol. Suppl., 76: 33–40.

ПРОФИЛАКТИКА ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА С ПОМОЩЬЮ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА

Цель настоящего исследования — изучить влияние 1 альфа гидроксиколекальциферола (альфакальцидола — Альфа Д₃-Тева) на костный метаболизм у пациентов, находящихся на лечении глюкокортикоидными (ГКС). В исследование включили 41 женщину в возрасте от 32 до 52 лет с недавно установленным диагнозом системной красной волчанки, рассеянного склероза, ревматоидного артрита или бронхиальной астмы. У пациенток не было других значимых заболеваний, и они не принимали препараты, влияющие на костный метаболизм. Всем участницам назначили преднизон в дозе 5–25 мг/сут с последующей рандомизацией на две группы. Пациентки группы А (n=21) получали альфакальцидол 0,5–1,0 мкг/сут (в среднем 0,54±0,03 мкг/сут); больным группы В (n=20; контроль) назначали препарат кальция 500 мг/сут. Лечение длилось 3 года. По возрасту и средней дозе ГКС группы не различались. Уровни кальция, остеокальцина, С-концевого пропептида коллагена I (PICP) и паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови, а также экскрецию кальция и дезоксипролина с мочой определяли до назначения ГКС и исследуемого препарата, затем через 6 нед; 6 мес; 1; 2 и 3 года. Минеральную плотность кости (МПКТ) оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбционной денситометрии и однофотонной абсорбциометрии до начала лечения, через 6 мес; 1; 2 и 3 года. Через 4 нед лечения ГКС уровни остеокальцина и PICP значительно снизились в обеих группах. Однако после

6 нед терапии в группе А уровни этих маркеров повысились и затем оставались неизменными до конца исследования, чего не наблюдалось в группе В. Аналогичные результаты получены и в отношении ПТГ в сыворотке крови — повышение после 4 нед приема ГКС в обеих группах, затем снижение с последующей стабилизацией только в группе А. Кальций (Ca) в сыворотке крови, экскреция Ca и гидроксипролина с мочой в обеих группах на протяжении исследования изменялись незначительно. В группе В показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедра значительно снизились через 6 мес и 1 год лечения, соответственно, с последующим снижением до завершения исследования. В группе А эти показатели существенно не изменялись в течение всего исследования. МПКТ лучевой кости в первые два года терапии практически не изменялась в обеих группах, однако на третьем году она значительно снизилась в группе В.

Основываясь на полученных результатах, авторы пришли к заключению, что у данной категории больных альфакальцидол (Альфа-Д₃-Тева) позволяет эффективно предотвращать ГКС-индуцированную потерю костной массы, снижая вторичный гиперпаратиреоз и стимулируя образование кости.

Подготовлено по материалам: Lakatos P., Nagy Z., Kiss L. et al. (2000) Zeitschrift fur Rheumatologie, 59(1): 48–52.

□

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Даксас® рекомендован в качестве новой терапии ХОЗЛ

По материалам www.nycomed.com;
www.goldcopd.com

Глобальная инициатива по хроническому обструктивному заболеванию легких (ХОЗЛ) (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD) включила в руководство по ведению пациентов с этим заболеванием рофлумиласт, разработанный компанией Nycomed и известный под торговым наименованием Daxas®/Даксас®. Раздел о новом классе препаратов — ингибиторах фосфодиэстеразы (ФДЭ)-4 — описывает эффективность рофлумиласта у пациентов с ХОЗЛ.

GOLD представляет научно обоснованные рекомендации по ведению пациентов с ХОЗЛ, которые ежегодно обновляются комитетом ведущих специалистов в этой области. В последней версии руководства в качестве нового класса препаратов добавлены ингибиторы ФДЭ-4. В руководстве отмечено, что основным действием ингибиторов ФДЭ-4 является уменьшение воспаления, которое клинически проявляется у больных ХОЗЛ. В частности, указано: «У пациентов с ХОЗЛ III стадии (тяжелое течение заболевания) и IV стадии (очень тяжелое течение заболевания) с наличием обострений в анамнезе, а также с хроническим бронхитом ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт при сочетанном применении с перораль-

ными кортикостероидами уменьшает количество обострений. Такой же эффект рофлумиласта отмечен при его совместном назначении с бронходилататорами длительного действия».

Питер Калверли, профессор пульмонологии Ливерпульского университета (University of Liverpool; Великобритания), отметил: «ХОЗЛ — это хроническое прогрессирующее заболевание легких, которое ежегодно становится причиной смерти миллионов людей во всем мире. Несмотря на наличие современной поддерживающей терапии, ХОЗЛ остается нерешенной медицинской проблемой. По мере прогрессирования заболевания у пациентов с ХОЗЛ отмечаются обострения, при которых возникает значительное затруднение дыхания и может потребоваться госпитализация».

«Исследования продемонстрировали, что применение ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта способствует значительному уменьшению количества обострений. Руководство GOLD подчеркивает роль препарата в достижении контроля этого тяжелого заболевания. Важно, чтобы специалисты, занимающиеся лечением ХОЗЛ, владели этой информацией», — добавил профессор П. Калверли.

Недавно Даксас® был одобрен в странах Европейского Союза и Канаде. Препарат уже представлен на рынках Германии, Дании и Великобритании; планируется, что в 2011 г. он станет доступным на фармацевтических рынках других стран.