

Преимущества альфакальцидола по сравнению с кальцием/витамином D₃ по влиянию на минеральную плотность кости при постменопаузальном остеопорозе

Постменопаузальный остеопороз (ПМО) – заболевание, характеризующееся повышенной ломкостью скелета и склонностью к переломам. Эта патология вносит значительный вклад в показатели заболеваемости и смертности. Важную роль в развитии ПМО играют дефицит эстрогенов и изменения в метаболизме витамина D.

Снижение концентрации 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриола, или D-гормона) в сыворотке может быть частично обусловлено снижением абсорбции кальция. В последнее время появились также доказательства развития возрастзависимых нарушений чувствительности и реагирования кишечника и других органов-мишеней на циркулирующие уровни эндогенного D-гормона вследствие уменьшения количества рецепторов D-гормона. На сегодня доказано, что этот гормон принимает участие в работе систем моделирования и ремоделирования костной ткани и, следовательно, оказывает выраженное влияние на силу кости.

В ряде проспективных рандомизированных и в большинстве случаев плацебо-контролируемых клинических исследований была продемонстрирована способность аналогов D-гормона (альфакальцидола, кальцитриола) увеличивать минеральную плотность кости (МПК) и снижать риск развития вертебральных и невертебральных переломов. В недавно опубликованном метаанализе, проведенном двумя независимыми исследовательскими группами из США (The Osteoporosis Methodology Group) и Канады (The Osteoporosis Research Advisory Group), было доказано преимущество в эффективности гидроксилированного витамина D (альфакальцидола (Альфа D₃-Тева), кальцитриола) по сравнению с обычным витамином D.

В настоящее время обычный витамин D находит свое применение в качестве вспомогательного средства терапии остеопороза в сочетании с такими препаратами, как бисфосфонаты и ралоксифен, однако в монотерапии ПМО он не эффективен, что было доказано в ряде клинических исследований. В рандомизированном контролируемом исследовании Gallagher и соавт. (1990) сравнивали эффективность D-гормона с низкими дозами витамина D у 50 пациенток с ПМО. После 18 и 24 мес терапии наблюдались статистически достоверные различия в показателе МПК позвоночника в пользу D-гормона. В рандомизированном исследовании Francis и соавт. (1996) изучали влияние альфакальцидола и обычного витамина D на абсорбцию кальция у женщин с радиологическими признаками вертебральных переломов. Через 3 мес лечения фракционная абсорбция кальция значительно увеличилась в группе альфакальцидола (Альфа D₃-Тева), однако осталась на первоначальном уровне в группе витамина D. В других исследованиях, в которых проводилось прямое сравнение препаратов при вторичном остеопорозе, была также показана более высокая эффективность альфакальцидола по сравнению с обычным витамином D.

У пожилых пациентов назначение комбинации витамина D и кальция сопровождалось улучшением абсорбции кальция в кишечнике, снижением потери костной массы и риска невертебральных переломов. Тем не менее эта комбинация оказалась неэффективной при ПМО.

Говоря о безопасности аналогов D-гормона альфакальцидола и кальцитриола, следует отметить, что оба препарата могут вызывать повышение уровней кальция в сыворотке и экскреции кальция с мочой. Однако в масштабном постмаркетинговом исследовании с участием больных остеопорозом, проведенном в Японии, было продемонстрировано, что риск развития гиперкальциемии на фоне лечения аналогами D-гормона очень низкий, а случаев формирования конкрементов в почках не было вообще. В то же время некоторые исследователи продолжают высказывать безосновательные опасения о том, будут ли европейцы отвечать на лечение так же, как и японские пациенты. Кроме того, в исследовании Nishii и соавт. (1993) при назначении одинаковых доз препарата внутрь уровни D-гормона в костной ткани были выше при лечении альфакальцидом по сравнению с наблюдавшимися после приема кальцитриола.

Цель настоящего исследования – сравнить эффективность и безопасность альфакальцидола (Альфа D₃-Тева) в дозе 1 мкг/сут без кальция и обычного витамина D в комбинации с кальцием в дозах, рекомендованных международными руководствами, у пациенток с верифицированным постменопаузальным остеопорозом независимо от наличия вертебральных переломов в анамнезе.

Материалы и методы

В рандомизированном двойном слепом с двойным плацебо контролем многоцентровом исследовании в параллельных группах приняли участие 170 постменопаузальных женщин с остеопорозом, получавших лечение в одном из 11 клинических центров Италии. В исследование включали пациенток в возрасте 55-75 лет, находившихся

заболевания, гиперкальциемия, гиперкальциурия;

- лечение препаратами, влияющими на костный метаболизм (эстрогены, прогестерон, селективные модуляторы рецепторов эстрогенов, кальцитонин, витамин D, препараты кальция – на протяжении >1 мес за предшествующие 3 мес; бисфосфонаты, фториды, иприфлафон, глюкокортикоиды, иммуносупрессанты – в течение >1 мес за предшествующие 6 мес);

- патологический статус по витамину D: уровень 25(OH)D₃ в сыворотке <30 нмоль/л по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Перед включением в исследование все пациентки предоставили письменное информированное согласие на участие. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами во всех 11 клинических центрах.

Во время скринингового визита проводили следующие исследования: сбор анамнеза, физикальный осмотр, полный анализ крови, оценку витальных функций. При соответствии критериям включения/исключения пациенток случайным образом распределили на три группы: для получения альфакальцидола 1 мкг (Альфа D₃-Тева); плацебо витамина D₃ + кальция карбонат 2500 мг; либо плацебо альфакальцидола в сочетании с витамином D₃ 880 МЕ + кальция карбонат 2500 мг (1000 мг кальция) (комбинированный препарат в форме саше Casit D₃[®], Procter & Gamble) в соотношении 1:1. Все препараты назначались 1 раз в день. По инструкции пациентки должны были принимать саше после обеда, а капсулы вечером.

Больных обследовали после 3, 6, 12 и

18 мес терапии. Во время каждого визита оценивали приверженность к лечению путем подсчета количества капсул и саше, регистрировали любые побочные эффекты, выявленные исследователями, а также определяли уровни кальция, фосфатов и креатинина сыворотки.

Во время скрининга через 12 и 18 мес лечения измеряли МПК поясничного отдела позвоночника и бедренной кости при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Все снимки анализировались централизованно в координирующем клиническом центре.

Результаты

МПК поясничного отдела позвоночника исследовали у 97 женщин – 50 пациенток, получавших альфакальцидол, и 47 больных, которые принимали кальций/витамин D₃. В начале статистические различия между группами отсутствовали (табл. 1). В группе альфакальцидола (Альфа D₃-Тева) показатель МПК после 12 мес лечения увеличился в среднем на 0,017 г/см³ (2,33%), после 18 мес – на 0,021 г/см³ (2,87%), причем в обоих случаях это повышение было статистически достоверным (p<0,001 через 12 мес и 18 мес по сравнению с начальным показателем).

В группе больных, которые принимали кальций/витамин D₃, через 12 и 18 мес лечения повышение МПК было недостоверным и составило лишь 0,005 г/см³ (0,70%). Различия между средними повышениями

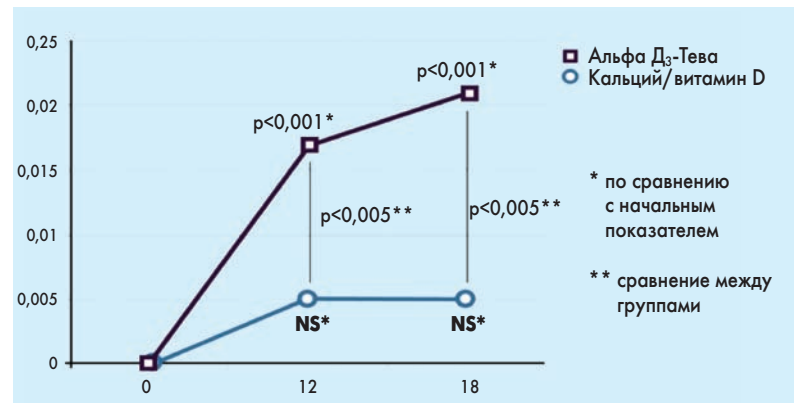


Рис. Изменение МПК в ходе лечения

Таблица 1. МПК в начале, через 12 и 18 мес лечения

Локализация	Лечение	n	Средний показатель МПК, г/см ³ (±SD)				
			Абсолютные значения			Изменение по сравнению с начальным показателем	
			в начале	12 мес	18 мес	12 мес	18 мес
Поясничный отдел позвоночника	Альфакальцидол	50	0,731 (0,077)	0,748* (0,080)	0,752** (0,080)	0,017*** (0,030)	0,021*** (0,034)
	Кальций/витамин D	47	0,710 (0,076)	0,716 (0,070)	0,715 (0,077)	0,005 (0,024)	0,005 (0,022)
	Показатель r для различия между группами		0,190	0,039	0,024	0,018	0,005
Бедренная кость	Альфакальцидол	44	0,607 (0,076)	0,615 (0,075)	0,610 (0,077)	0,008 (0,037)	0,002 (0,029)
	Кальций/витамин D	48	0,594 (0,074)	0,598 (0,074)	0,595 (0,085)	0,004 (0,026)	0,001 (0,028)
	Показатель r для различия между группами		0,390	0,287	0,375	0,497	0,815

Примечание. Значения p по сравнению с начальным показателем: *p=0,0002; **p<0,0001; ***p<0,001. SD – стандартное отклонение.

в менопаузе не менее 5 лет, с наличием ≥1 вертебрального перелома (подтвержденного с помощью радиографии позвоночника) в анамнезе и/или с T-критерием МПК поясничного отдела позвоночника или бедренной кости <-2,5.

Критерии исключения:

- вторичный остеопороз, другие заболевания костей, значимые сопутствующие

Таблица 2. Пациентки (%), у которых произошел ≥1 вертебральный перелом, в начале и после 18 мес лечения

Лечение	n	В начале	Через 18 мес	Различие
Альфакальцидол	42	26,2 (1,6±1,03)*	33,3 (1,7±0,99)*	7,1
Кальций/витамин D	42	11,9 (1,4±0,55)*	23,8 (1,4±0,52)*	11,9

Примечание. Данные представлены как среднее ± SD. *Количество вертебральных переломов в пересчете на одну пациентку с вертебральными переломами.

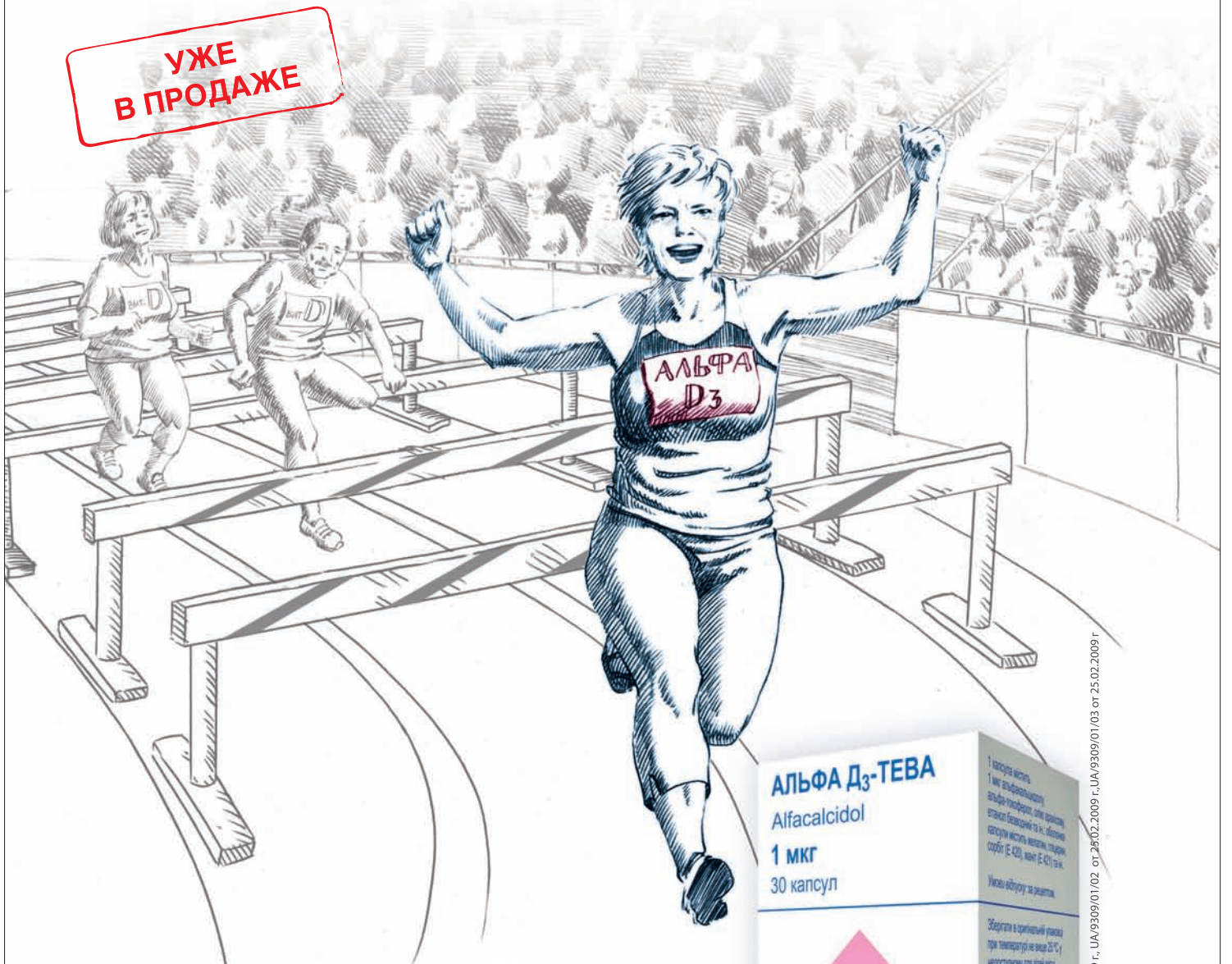
АЛЬФА Д₃-ТЕВА

В 2 РАЗА ЭФФЕКТИВНЕЕ

ВИТАМИНА D

предупреждает переломы при любой форме остеопороза

**УЖЕ
В ПРОДАЖЕ**



**АЛЬФА Д₃-ТЕВА – НОВЫЙ УРОВЕНЬ
ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА!**

TEVA
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.



PC МОЗ України UA9509/01/01 от 25.02.2009 г., UA9509/01/02 от 26.02.2009 г., UA9509/01/03 от 25.02.2009 г.

МПК в группах альфакальцидола и кальция/витамина D были статистически значимыми как после 12, так и после 18 мес лечения ($p=0,018$ и $p=0,005$ по сравнению с начальным показателем соответственно) (рис.).

В группе альфакальцидола ≥ 1 побочный эффект, связанный с лечением, наблюдался у 22 (30,1%) пациенток; в группе в кальция/витамина D таких больных было 19 (27,1%). Наиболее часто встречались диспепсические явления (у 10 и 9 пациенток, получавших альфакальцидол и кальций/витамина D соответственно). Случаев формирования камней в почках отмечено не было.

Обсуждение

Полученные данные показали, что у женщин с ПМО и нормальным статусом по витамину D лечение альфакальцидом 1 мкг/сут без дополнительного приема кальция привело к статистически значимому увеличению МПК поясничного отдела позвоночника через 12 и 18 мес терапии по сравнению с лечением витамином D 880 МЕ/сут + кальций 1 г/сут (рис.). Кроме того, лечение альфакальцидом сопровождалось клинически значимым, хотя и статистически недостоверным, снижением риска развития новых вертебральных переломов (табл. 2). Наличие переломов в анамнезе является важным фактором риска для будущих переломов, поэтому следует подчеркнуть, что до начала терапии в группе альфакальцидола было больше пациенток с ≥ 1 переломом в анамнезе по сравнению с группой кальция/витамина D. Тот факт, что альфакальцидол показал себя как более эффективный препарат даже несмотря на это различие, несомненно заслуживает внимания.

Некоторые исследователи высказывали предположение о том, что полиморфизм гена рецептора витамина D может обуславливать более выраженный терапевтический ответ на витамин D и его метаболиты, наблюдаемый в азиатской популяции по сравнению с европейцами. Однако настоящее исследование подтвердило высокую эффективность альфакальцидола (Альфа Д₃-Тева) у европейских пациенток. Кроме того, согласно данным исследования Parfitt и соавт. (2004), различные генотипы рецептора витамина D не оказывают никакого влияния на ответ на лечение кальцитриолом.

В медицинской литературе пока еще часто можно встретить противоречивые дискуссии относительно того, действительно ли у пациентов с остеопорозом аналоги D-гормона превосходят по эффективности обычный витамин D. Следует отметить, что эффективность комбинации кальций/витамина D доказана только при наличии дефицита витамина D, в то время как у женщин с ПМО и нормальным содержанием витамина D какие-либо существенные эффекты от этой комбинации не развиваются вовсе. **Назначение обычного витамина D, по сути, не является лекарственной терапией, а лишь представляет собой заместительный прием диетической добавки к рациону питания.** Вследствие существования механизма отрицательной обратной связи, который регулирует последний этап превращения 25(OH)D в активный гормон 1,25-дигидроксивитамин D в почках, пероральный прием обычного витамина D никогда не приведет к увеличению уровней D-гормона. Это означает, что у пациентов с восполненными уровнями витамина D терапевтического эффекта на костную ткань, мышцы и другие органы-мишени можно достигнуть только при назначении аналогов D-гормона (Альфа Д₃-Тева). Подобным образом пациенты с дефицитом D-гормона вследствие сниженной активности 1-альфа-гидроксилазы в почках (например, женщины с ПМО) оказываются более или менее резистентными к лечению обычным витамином D. Явление резистентности к витамину D также наблюдалось у пациентов со сниженной аффинностью рецепторов витамина D.

Альфакальцидол активируется в печени и других органах-мишенях, в том числе в костной ткани, и является пролекарством D-гормона. Благодаря этому дефицит D-гормона может быть эффективно восполнен в обход природной почечной системы регуляции. Резистентность к витамину D, вызванная дефицитом соответствующих рецепторов, также может быть успешно купирована с помощью аналогов D-гормона, так они влияют на экспрессию, активацию и восстановление нормальных свойств рецепторов витамина D.

Альфакальцидол предотвращает быструю утрату костной массы, характерную для постменопаузы, и улучшает качество кости путем коррекции мальабсорбции кальция в кишечнике и нормализации повышенного ремоделирования кости. Последний эффект достигается благодаря прямому ингибирующему действию на предшественники остеокластов, что было показано в исследовании *in vivo*, а также путем тонкой регуляции функции дифференциации и функционирования

остеобластов. Кроме того, в этот сложный процесс могут быть вовлечены специфические иммунорегуляторные T-клетки, влияющие на эффективность альфакальцидола через такие механизмы, как появление более толерогенных антигенпрезентирующих клеток, снижение количества T-хелперов, увеличение количества T-супрессоров и активация цитокинового гомеостаза.

Метаанализ клинических исследований убедительно продемонстрировал более высокую эффективность аналогов D-гормона (альфакальцидола (Альфа Д₃-Тева), кальцитриола) по сравнению с обычным витамином D при ПМО. Во всех этих исследованиях аналоги D-гормона оказывали значительно более выраженное влияние на МПК.

Настоящее исследование подтвердило позиции Альфа Д₃-Тева как эффективного средства для лечения ПМО. Этот препарат значительно превосходил витамин D в отношении увеличения костной массы и, возможно, снижения риска вертебральных

переломов. Полученные результаты могут служить убедительным ответом на вопрос о целесообразности лечения альфакальцидом (с учетом его более высокой стоимости и, предположительно, повышенного риска побочных эффектов): с одной стороны, обычного витамина D оказалось недостаточно для эффективного лечения ПМО, а с другой – побочные эффекты развивались с одинаковой частотой в обеих группах терапии.

Учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость, безопасность долгосрочного лечения и простой режим приема, способствующие длительной приверженности пациентов к лечению, а также умеренную стоимость суточной дозы, у женщин с постменопаузальным остеопорозом Альфа Д₃-Тева (альфакальцидол) можно рассматривать как препарат выбора.

Список литературы находится в редакции.
Статья напечатана в сокращении.
Rheumatology International,
2006; 26: 445-543.

Перевел с англ. **Алексей Гладкий**

