

R.M. Francis, I.T. Boyle, C. Moniz и соавт.

# Сравнительное влияние альфакальцидола и витамина D<sub>2</sub> на абсорбцию кальция у пожилых женщин с переломами позвонков

**С возрастом процесс всасывания кальция в кишечнике нарушается как у женщин, так и мужчин, однако особенно выражено это становится после 70 лет. Возрастная недостаточность абсорбции кальция частично может быть связана со снижением содержания в организме 25-гидроксивитамина D (25OHD) и 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) при старении. В отсутствие компенсаторного увеличения поступления кальция с пищей или уменьшения экскреции кальция с мочой снижение абсорбции кальция может приводить к потере костной массы.**

У пациентов с остеопорозом позвоночника по сравнению с общей популяцией того же возраста всасывание кальция в кишечнике снижено. Предполагаемая причина мальабсорбции кальция при остеопорозе – значительное нарушение метаболизма 25OHD в 1,25(OH)<sub>2</sub>D и резистентность энтероцитов к действию витамина D. В более ранних исследованиях было замечено, что мальабсорбция кальция при остеопорозе позвоночника резистентна к терапии витамином D. При этом было отмечено увеличение абсорбции кальция на фоне лечения низкими дозами кальцитриола (1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub>) – гормонально активного метаболита или альфакальцидола (1α-гидроксивитамина D<sub>3</sub>) – синтетического аналога, пролекарственной формы активного метаболита витамина D.

Ранее нами было показано, что краткосрочное лечение альфакальцидолом пожилых женщин с остеопорозом увеличивает абсорбцию кальция, снижает активность паратиреоидного гормона (ПТГ) и резорбцию кости. Цель настоящего проспективного рандомизированного исследования – сравнить влияние альфакальцидола в низких дозах и естественного витамина D<sub>2</sub> на абсорбцию кальция и костный метаболизм у пожилых женщин с остеопорозом позвоночника при лечении на протяжении 6 мес.

## Материалы и методы

В исследовании участвовали 46 женщин в возрасте 64–79 лет. У всех был радиологически подтвержден остеопороз позвоночного столба.

Оценку содержания кальция в рационе проводили в начале исследования с использованием общепринятого опросника. Если с пищей поступало <500 мг кальция в сутки, пациентке

рекомендовали увеличить употребление соответствующих продуктов питания. Первичное обследование проводилось утром натощак и включало общий анализ крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), биохимический профиль сыворотки, 25OHD, 1,25(OH)<sub>2</sub>D и определение уровня ПТГ; после завтрака определяли кальций, гидроксипролин и креатинин в моче. Фракционную абсорбцию кальция оценивали с помощью <sup>45</sup>Ca. Кроме того, для измерения кальция и креатинина проводили сбор суточной мочи.

После первичного обследования пациенток рандомизировали для получения альфакальцидола 0,25 мкг 2 раза в день (утром и вечером) или кальция в сочетании с витамином D<sub>2</sub> 1–2 таблетки после завтрака. Каждая таблетка кальция/витамина D<sub>2</sub> содержала 450 мг кальция лактата, 50 мг кальция фосфата (в сумме 79 мг элементарного кальция) и 12,5 мкг эргокальциферола (500 МЕ витамина D<sub>2</sub>). Пациентки, рандомизированные в группу кальция/витамина D<sub>2</sub>, в первые 3 мес принимали 1 таблетку в день, а затем (также на протяжении 3 мес) – 2 таблетки в день, что позволило оценить влияние обеих доз препарата на абсорбцию кальция.

## Результаты

В целом группы лечения были сопоставимы. Несмотря на более высокий уровень мочевины в группе альфакальцидола, по креатинину и расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) группы не различались. Достоверных корреляций между исходными показателями фракционной абсорбции кальция и возрастом, креатинином сыворотки, расчетной СКФ, 25OHD и 1,25(OH)<sub>2</sub>D сыворотки, ПТГ плазмы, гидроксипролином/креатинином мочи

и содержанием кальция в рационе не наблюдалось.

Уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D сыворотки существенно не изменялся в обеих группах на протяжении всего периода исследования, однако было отмечено небольшое различие в ответе на лечение между группами после 6 мес: в группе альфакальцидола 1,25(OH)<sub>2</sub>D несколько увеличился, а в группе витамина D<sub>2</sub> – несколько снизился (p<0,05 между группами).

Абсорбция радиоактивного кальция (<sup>45</sup>Ca) значительно увеличилась после 3 мес лечения альфакальцидолом и практически не изменилась на фоне лечения витамином D<sub>2</sub>. Заранее установленного критерия эффективности – увеличения фракционной абсорбции кальция на 25% – после 6 мес лечения достигли 75% участниц из группы альфакальцидола и только 33,3% пациенток, получавших витамин D<sub>2</sub>.

Различия в изменении абсорбции кальция под влиянием терапии коррелировали с соотношением кальция и креатинина в суточной моче, которое увеличилось с 0,50±0,09 в начале исследования до 0,85±0,11 после 6 мес лечения альфакальцидолом и осталось практически неизменным в группе витамина D<sub>2</sub> (0,51±0,07 и 0,54±0,07 соответственно) с достоверными. По этому параметру различие между группами было значительным (p<0,001).

Интактный ПТГ плазмы снизился после 6 мес лечения альфакальцидолом и не изменился в группе витамина D<sub>2</sub>. Было отмечено значительное снижение щелочной фосфатазы сыворотки в группе альфакальцидола по сравнению с группой витамина D<sub>2</sub>, что, однако, не сопровождалось различиями в соотношении гидроксипролина/креатинина в моче.

В обеих группах лечения стабильными оставались гемоглобин, содержание лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ.

В целом лечение хорошо переносилось в обеих группах.

## Обсуждение

В настоящем исследовании было показано, что у пожилых женщин с переломами позвонков лечение низкими дозами альфакальцидола позволяет увеличить абсорбцию кальция в большей степени, чем назначение витамина D<sub>2</sub>. Кроме того, альфакальцидол подавляет активность ПТГ и щелочной фосфатазы и таким образом может снижать резорбцию костной ткани.

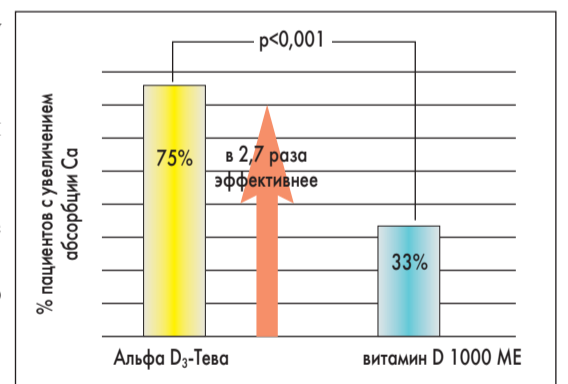
Лечение альфакальцидолом не приводило к достоверным изменениям 1,25(OH)<sub>2</sub>D плазмы, хотя его определяли

через 12 ч после назначения препарата. Таким образом, лечение низкими дозами альфакальцидола пожилых женщин с остеопоротическими переломами позвонков улучшает абсорбцию кальция без какого-либо существенного увеличения 1,25(OH)<sub>2</sub>D в плазме, что обуславливает минимальный риск развития побочных эффектов на фоне терапии, что подтверждено многочисленными исследованиями.

По данным предыдущих исследований, мальабсорбция кальция у пожилых женщин с остеопорозом, как правило, резистентна к терапии витамином D в дозе 1000 МЕ/сут, однако может быть скорректирована при ее увеличении до 10 000–40 000 МЕ/сут или путем назначения низких доз метаболитов витамина D, таких как кальцитриол или альфакальцидол.

Очевидное отсутствие влияния витамина D<sub>2</sub> в настоящем исследовании отражает снижение почечной функции с возрастом и в первую очередь – активности 1α гидроксилазы (основного патогенетического звена всех типов остеопороза), которое приводит к нарушению метаболизма превращения неактивного нативного витамина D в активную форму – 1,25(OH)<sub>2</sub>D, как следствие, к снижению абсорбции кальция, вторичному гиперпаратиреозу и вызывает ПТГ-опосредованную резорбцию кости. Показатель СКФ у пациенток-участниц исследования составлял в среднем 50 мл/мин – это тот уровень, на котором наблюдается мальабсорбция кальция и снижение 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Большинство исследований, изучавших действие альфакальцидола на костную массу и риск переломов в лечении женщин с остеопоротическими переломами позвонков, было проведено в Японии. Лечение этим препаратом сопровождалось замедлением утраты костной массы и снижением риска будущих переломов.



**Альфа D<sub>3</sub>-Тева – более эффективная абсорбция Ca в кишечнике в сравнении с нативным витамином D**

## Выводы

В настоящем исследовании было продемонстрировано, что синтетический аналог витамина D альфакальцидол значительно увеличивает абсорбцию кальция у пациенток с остеопорозом позвоночника и благодаря этому может представлять более эффективную по сравнению с витамином D стратегию лечения остеопороза позвоночника. Дальнейшие исследования целесообразно посвятить изучению сравнительного влияния витамина D и низких доз альфакальцидола на плотность кости и частоту переломов в данной популяции женщин.

Статья напечатана в сокращении. Osteoporosis International. 1996; 6: 284-290

Перевел с англ. Алексей Гладкий

**Таблица. Влияние лечения на метаболиты витамина D в сыворотке, абсорбцию кальция, интактный ПТГ в плазме и соотношение гидроксипролина и креатинина в моче натощак (m±SEM)**

		Исходный показатель	Через 3 мес	Через 6 мес
25OHD, нмоль/л	Альфакальцидол	51,00±8,27	47,05±5,10	52,16±7,02
	Витамин D <sub>2</sub>	35,86±5,01	58,82±5,41**	60,67±4,55**
1,25(OH) <sub>2</sub> D, пмоль/л	Альфакальцидол	62,00±6,48	60,53±5,43	64,44±4,26
	Витамин D <sub>2</sub>	62,57±4,27	61,24±5,72	60,33±5,73
Фракционная абсорбция <sup>45</sup> Ca (часть принятой дозы/ч)	Альфакальцидол	0,52±0,08	0,72±0,10*	0,68±0,09
	Витамин D <sub>2</sub>	0,51±0,05	0,56±0,08	0,48±0,06
ПТГ плазмы, пмоль/л	Альфакальцидол	2,53±0,31	2,28±0,23	2,10±0,26*
	Витамин D <sub>2</sub>	2,58±0,24	2,56±0,26	2,39±0,25
Гидроксипролин/креатинин, мол. ед.	Альфакальцидол	0,025±0,003	0,022±0,002	0,024±0,003
	Витамин D <sub>2</sub>	0,034±0,007	0,033±0,006	0,022±0,002

Примечание. Значимых различий между группами не было. Достоверные изменения некоторых показателей по сравнению с исходными значениями отмечены \* (p<0,05) и \*\* (p<0,001).