

Оптимизация ведения пациентов с остеопорозом в пожилом возрасте: роль аналогов D-гормона

Основной причиной переломов в пожилом возрасте является остеопороз – многофакторное заболевание, сопровождающееся уменьшением костной массы, нарушением ее микроархитектуры, снижением минеральной плотности костной ткани и ее прочности, а также нервно-мышечной недостаточностью.

Развитие нервно-мышечной недостаточности ведет к уменьшению мышечной силы, дегенерации мышечных волокон, возникновению нервно-мышечного дефицита, нарушениям походки, потере устойчивости и, как следствие, – к падениям, обусловленным двигательными расстройствами. В связи с этим частота встречаемости переломов шейки конечностей, особенно шейки бедра, с возрастом резко возрастает. Смертность в этом случае на протяжении первого года после перелома составляет приблизительно 20% у женщин и около 30% – у мужчин. Кроме того, согласно результатам исследований перелом шейки бедра повышает вероятность смерти в течение года в 6 раз. С остеопорозом связаны также переломы позвонков, которые могут возникать спонтанно.

В свою очередь остеопороз может развиваться вследствие многих причин, в числе которых – дефицит эстрогенов, длительный прием глюкокортикоидов (ГК), снижение содержания D-гормона, коррелирующее с повышением уровня С-реактивного белка при ревматоидном артрите (РА).

Основной целью лечения остеопороза является улучшение качества и нормализация минеральной плотности костной ткани, поэтому схема медикаментозной терапии этого заболевания должна включать достаточное потребление кальция и витамина D.

В этой связи следует напомнить, что витамин D, поступающий с пищей или образующийся в организме в процессе эндогенного синтеза, является гормонально неактивным и для оказания своего эффекта должен пройти два этапа метаболизма. На одном из этих этапов – гидроксилировании в почках – при участии фермента 1α -гидроксилазы образуется наиболее значимая активная форма D-гормона – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. D-гормон выполняет в организме важную функцию, препятствуя высвобождению провоспалительных цитокинов, ускоряя синтез коллагена I типа и белков костного матрикса, которые играют существенную роль в минерализации и метаболизме костной ткани.

Однако при всех формах остеопороза наблюдается снижение активности 1α -гидроксилазы, что приводит к уменьшению образования D-гормона и формированию порочного круга. В условиях дефицита D-гормона в пожилом возрасте, а также при нарушениях функции почек, артериальной гипертензии, наличии хронических воспалительных заболеваний, сахарного диабета I типа, атеросклероза и сердечной недостаточности развивается устойчивость к витамину D, который назначается в виде пищевых добавок. Кроме того, у лиц пожилого и старческого возраста, а также у пациентов, получающих терапию ГК, наблюдается уменьшение плотности

рецепторов D-гормона (VDR) и/или снижение аффинности этих рецепторов к D-гормону в органах-мишенях. Таким образом, патогенетическим подходом к лечению пациентов с остеопорозом и профилактике у них переломов является использование аналогов D-гормона, активирующихся в печени и, следовательно, позволяющих восполнить его дефицит в обход системы регуляции в почках. Кроме того, применение аналогов D-гормона, модулирующих процессы экспрессии и активации VDR, позволяет преодолеть устойчивость к витамину D вследствие дефицита VDR.

Тот факт, что аналоги витамина D более эффективны в повышении минеральной плотности костной ткани и профилактике переломов позвонков и других костей по сравнению с витамином D в виде пищевых добавок, подтвержден результатами эпидемиологических и проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. В частности, это показано в метаанализе, который проводился экспертами США (методологическая группа по остеопорозу) и Канады (экспертная группа исследования остеопороза).

Сравнению эффективности обычного витамина D и аналогов его активного метаболита в профилактике остеопоротических переломов у женщин в раннем постменопаузальном периоде и у пациентов, применяющих ГК, был посвящен метаанализ, результаты которого свидетельствуют о том, что аналоги витамина D обладают более выраженным профилактическим эффектом в отношении потери массы костной ткани и остеопоротических переломов у данных категорий пациентов.

Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева) – аналог активного метаболита витамина D, является пролекарством, активирующимся в печени и костной ткани с образованием D-гормона. Альфакальцидол оказывает двойное действие на костную ткань, не только замедляя процесс резорбции, но и способствуя ее образованию.

Альфакальцидол продемонстрировал эффективность в повышении минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и профилактике переломов в большом количестве исследований у пациентов с остеопорозом, индуцированным различными причинами. Показано, что у женщин с постменопаузальным остеопорозом применение альфакальцидола позволяет повысить минеральную плотность трабекулярной кости, предотвратить утрату кортикальной кости и значительно снизить риск возникновения вертебральных переломов. Результаты исследований свидетельствуют о том, что альфакальцидол полностью предотвращает потерю костной массы в течение 3 лет у женщин в период менопаузы.

У пациентов с инсультами на фоне терапии альфакальциолом в ежедневной дозировке 1 мкг/сут частота переломов шейки бедра снижалась уже через 6 мес, а у пожилых людей с болезнью Паркинсона, для которых также характерна высокая частота падений, – через 18 мес. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что эффективность ралоксифена, бисфосфонатов и эстрогенов в отношении уменьшения частоты падений сомнительна. Поэтому двойной характер влияния аналогов D-гормона (с одной стороны – на костную, а с другой – на мышечную ткань, а конкретнее – на частоту падений и переломов вследствие остеопороза) можно считать уникальным.

Благоприятное влияние аналогов D-гормона на массу костной ткани, их эффективность в профилактике падений и переломов при постменопаузальном/возрастном остеопорозе сочетаются с низкой частотой побочных явлений.

Так, по результатам одного из постмаркетинговых обсервационных исследований, выполнявшегося в когорте из 13 550 пациентов с остеопорозом, частота побочных эффектов аналогов D-гормона не превышает 1,1%, причем лишь у 0,22% больных выявлена гиперкальциемия при отсутствии камней в почках. Оценка уровня кальция в крови на момент начала лечения, а затем каждые 3–6 мес позволяет избежать возникновения гиперкальциемии.

Что касается роли аналогов D-гормона в лечении ГК-индуцированного остеопороза, то следует отметить, что одним из важнейших звеньев патогенеза этого заболевания является прямое ингибирование 1α -гидроксилазы в почках на фоне повышенного уровня ФНО. Кроме того, ГК подавляют действие половых гормонов и гормонов роста на костную ткань и ингибируют экспрессию VDR. Частота встречаемости падений и переломов костей увеличивается особенно быстро после первых 3 мес перорального лечения ГК, поэтому назначение аналогов D-гормона пациентам, получающим терапию ГК, является важным аспектом их ведения. Это подтверждают и результаты экспериментальных и клинических исследований, в которых назначение этих препаратов при остеопорозе, вызванном ГК, способствовало нарастанию или стабилизации МПКТ. В исследовании, посвященном изучению терапевтической эффективности альфакальцидола у пациентов, находящихся на длительной терапии ГК, показано, что альфакальцидол в дозе 1 мкг/сут в комбинации с кальцием (500 мг/сут) более эффективен в повышении МПКТ тел позвонков и предотвращении их переломов по сравнению с комбинацией витамина D (1000 МЕ/сут) и кальция. В группе

альфакальцидола также отмечено более выраженное уменьшение интенсивности болей в спине по сравнению с группой витамина D. Показано, что в комбинации с традиционной иммуносупрессивной терапией D-гормон оказывает синергический иммуномодулирующий эффект, позволяя тем самым сократить дозы сильнодействующих, но токсичных и дорогих препаратов (циклоспорина и ГК).

Таким образом, на сегодня накоплено достаточно доказательных данных, свидетельствующих о целесообразности назначения аналогов D-гормона пациентам, получающим терапию высокими дозами ГК, для поддержания стабильной массы костной ткани, и этот факт отражен в современных рекомендациях Американской коллегии ревматологии по лечению остеопороза.

Альфакальцидол также продемонстрировал эффективность в лечении больных РА. В исследовании с участием пациентов с РА, остеопенией и нормальным уровнем витамина D в крови альфакальцидол в дозе 1 мкг/сут достоверно эффективнее снижал экскрецию с мочой маркера резорбции костной ткани – N-терминального пропептида проколлагена I типа – по сравнению с приемом витамина D в дозе 1000 МЕ/сут. Кроме того, альфакальцидол оказывал более выраженное положительное влияние на содержание паратгормона; статистически значимое уменьшение суммы баллов по шкале болевого синдрома и увеличение силы скелетных мышц наблюдались только в группе приема альфакальцидола.

Таким образом, при ведении пожилых пациентов с остеопорозом различной этиологии крайне важно, помимо уменьшения МПКТ, учитывать такие факторы, как возрастное ослабление мышечной силы и нарушение устойчивости тела и походки, обуславливающие повышение риска падений и переломов. Для комплексного воздействия на все звенья патогенеза остеопороза и его последствия следует использовать как немедикаментозные методы, так и лекарственные средства со специфическим механизмом действия. Одним из таких препаратов является альфакальцидол (Альфа Д3-Тева), который оказывает положительное влияние на процессы ремоделирования костной ткани и микроархитектонику костей, предотвращает потерю костной массы и сокращает частоту переломов эффективнее по сравнению с пищевыми добавками, содержащими витамин D. Способность альфакальцидола воздействовать на силу мышц и нейромышечную координацию и, таким образом, – на риск падений и связанных с ними переломов является его важным преимуществом перед другими препаратами, используемыми в лечении остеопороза.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

3y