

Альфакальцидол в лечении остеопороза и предупреждении падений и переломов

Остеопороз является системным метаболическим заболеванием скелета, которое характеризуется снижением плотности костной ткани и нарушением микроархитектоники кости, сопровождается повышением хрупкости последней и увеличением риска переломов. Его распространенность неуклонно растет, что связано со старением населения. Более 80% женщин старше 50 лет и практически все женщины и мужчины старше 75 лет имеют остеопороз. Компрессионные переломы позвонков, переломы шейки бедра и дистального отдела лучевой кости наблюдаются у 40% женщин и 10% мужчин в возрасте старше 50 лет. Переломы, особенно шейки бедра, характеризующиеся высокой летальностью, встречаются все чаще и представляют собой серьезную проблему и для самих больных, и для их родственников. Пожилые люди опасаются возникновения перелома шейки бедра больше, чем любого другого «возрастного» заболевания, поскольку такие переломы часто ограничивают способность передвигаться и ведут к утрате самостоятельности в повседневной жизни. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости широкого внедрения эффективной профилактики остеопоротических переломов у лиц пожилого возраста.

Метаболизм кости, патогенез остеопороза и роль витамина D

В течение жизни человека происходят два взаимосвязанных динамических процесса — резорбция старой и образование новой костной ткани (ремоделирование). В пубертатном и постпубертатном периоде костная масса активно увеличивается, достигая своего максимального значения в среднем к 20-30 годам. С 35 лет у женщин и с 45 лет у мужчин начинает преобладать процесс костной резорбции, который у женщин резко усиливается в первые 5-10 лет после наступления менопаузы. С возрастом снижается в первую очередь прочность костной ткани, а не ее масса. Трабекулы становятся тоньше, вследствие перфорации горизонтальных поддерживающих балок трабекулярная сеть распадается и существенно возрастает риск переломов.

Одной из основных причин возрастного снижения прочности костной массы является нарушение всасывания кальция в кишечнике у пожилых лиц, обусловленное дефицитом витамина D. При этом речь идет не столько о недостаточном поступлении витамина D (недостаточное поступление с пищей, нарушение всасывания, недостаточная инсоляция), сколько о дефиците эндогенного образования его активного метаболита — D-гормона (кальцитриола).

Как известно, витамин D превращается в активную форму в результате двух последовательных реакций гидроксирования, приводящих к образованию 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D). Первая реакция гидроксирования осуществляется преимущественно в печени с помощью микросомальной 25-гидроксилазы. При этом образуется малоактивная транспортная форма витамина D — 25(OH)D. Вторая реакция осуществляется в основном в клетках проксимальных канальцев почек при участии фермента 1α-гидроксилазы, что приводит к образованию активного 1,25-дигидроксивитамина D (D-гормона).

Со снижением активности 1α-гидроксилазы связан один из наиболее распространенных типов остеопороза — постменопаузальный. Снижение уровня эстрогенов приводит к повышению продукции цитокинов и активности остеокластов вследствие снижения их естественного апоптоза. Это обуславливает преобладание процессов резорбции над костеобразованием и повышение уровня кальция в плазме крови. По механизму обратной связи это приводит к снижению уровня паратгормона и угнетению активности 1α-гидроксилазы в почках. Таким образом, в период постменопаузы наблюдается недостаточное образование D-гормона даже в случае достаточного поступления витамина D в организм. Снижение активности D-гормона приводит к угнетению абсорбции кальция в кишечнике и его реабсорбции в канальцах почек.

Угнетение превращения витамина D в D-гормон отмечается и при многих формах вторичного остеопороза — при длительном

приеме глюкокортикоидов, диабетической нефропатии, хронической болезни почек.

Современные возможности в лечении остеопороза: место альфакальцидола

В настоящее время в арсенале врачей имеется несколько классов эффективных специфических антиостеопоротических препаратов, применение которых достоверно повышает минеральную плотность костной ткани и снижает риск переломов костей. Наибольшее распространение получили препараты группы бисфосфонатов и стронция ранелат, которые относятся к препаратам первой линии терапии, и кальцитонин (препарат второй линии терапии).

Важными компонентами схемы лечения остеопороза являются кальций и витамин D. Адекватное обеспечение этими веществами — обязательное условие успешной терапии остеопороза и профилактики переломов. Но согласно современным представлениям о патогенезе остеопороза важно корректировать дефицит D-гормона, а не витамина D. Препараты природного витамина D могут быть эффективны только при его первичном дефиците, что встречается достаточно редко. В то же время при нарушении метаболизма витамина D (снижение активности 1α-гидроксилазы при патологии почек либо уменьшение чувствительности рецепторов к D-гормону) применение таких препаратов не обеспечивает должного эффекта. Так, в исследовании RECORD с участием 5292 пациентов с остеопенией и остеоартрозом в возрасте 70 лет и старше изучали эффективность применения витамина D и кальция в монотерапии и в комбинации с целью профилактики повторных переломов. Пациенты получали ежедневно витамин D в дозе 800 МЕ, 1000 мг кальция, их комбинацию или плацебо. Анализ результатов исследования RECORD показал, что даже комбинированное лечение малоэффективно при отсутствии активной антирезорбтивной терапии.

Иных результатов можно достичь при использовании активных форм витамина D (D-гормона), которые не нуждаются в метаболизме в почках (кальцитриол и его аналоги). Препарат Альфа Д3-Тева (альфакальцидол) является пролекарством D-гормона, активирующегося непосредственно в органах-мишенях (костная и мышечная ткань, желудочно-кишечный тракт), в обход системы регуляции в почках. Поэтому препарат эффективен при недостаточности 1α-гидроксилазы, лежащей в основе постменопаузального и вторичных форм остеопороза. Устойчивость к витамину D вследствие дефицита соответствующих рецепторов или снижения их аффинности также можно преодолеть с помощью аналогов D-гормона, поскольку они модулируют процессы экспрессии и активации этих рецепторов.

Антиостеопоротический механизм действия альфакальцидола (Альфа Д3-Тева) заключается в усилении активного всасывания кальция и фосфата, повышении

минерализации костной ткани и нормализации нервно-мышечной проводимости.

Доказательная база альфакальцидола в профилактике остеопоротических переломов

Аналоги D-гормона, в том числе альфакальцидол, имеют достаточно внушительную доказательную базу клинической эффективности, заключающейся в повышении минеральной плотности костной ткани и сокращении частоты переломов. Поскольку к настоящему времени проведено большое количество контролируемых рандомизированных исследований, приведем лишь результаты некоторых метаанализов, суммировавших доказательную базу.

Так, в метаанализе, проведенном E. Paradimitropoulos et al. (2002), было показано, что применение аналогов D-гормона существенно снижает риск переломов тел позвонков (относительный риск 0,64; 95% доверительный интервал 0,44-0,92; p<0,01).

Еще один метаанализ, выполненный F. Richey et al. (2004), продемонстрировал практически двукратное снижение риска переломов позвонков при использовании аналогов D-гормона (ОР 0,53; ДИ 0,47-0,6), а также трехкратное снижение риска переломов других костей (ОР 0,34; ДИ 0,16-0,71).

По данным метаанализа A. Cranney et al. (2002), эффективность аналогов D-гормона оказалась сопоставима со степенью снижения риска переломов на фоне терапии бисфосфонатами. Так, показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить в течение 2 лет, чтобы предотвратить 1 случай перелома тел позвонков) составил: в группе аналогов D-гормона — 94, ризедроната — 96, алендроната — 72, ралоксифена — 99 (без статистически достоверных отличий между группами).

Согласно результатам метаанализа F. Richey et al. (2005) эффективность аналогов витамина D, в частности альфакальцидола, в отношении предупреждения снижения минеральной плотности костной ткани при первичном остеопорозе была значительно выше, чем витамина D в виде пищевой добавки.

Возможности альфакальцидола в предупреждении падений как одного из ключевых факторов риска переломов шейки бедра

У пожилых лиц одновременно со снижением минеральной плотности костной ткани наблюдается уменьшение мышечной силы, дегенерация мышечных волокон (саркопения), развивается нервно-мышечный дефицит, нарушается походка, теряется устойчивость тела в пространстве. В сочетании с замедленной реакцией эти нарушения ведут к падениям, обусловленным не обмороками, а локомоторными расстройствами. Учитывая то, что падения у пожилых лиц происходят в сторону, а не вперед, удар приходится по бедру. Кроме того, следует иметь в виду, что с возрастом уменьшается и масса мягких тканей, окружающих, например,

область тазобедренных суставов. Вследствие указанных причин после 75 лет частота переломов шейки бедра резко возрастает.

Установлено, что D-гормон регулирует метаболизм кальция, в том числе в мышечной ткани, контролируя тем самым сокращение и расслабление мышц. С возрастом уровень экспрессии рецепторов D-гормона миоцитами снижается. Эти данные позволяют предположить, что возрастное ослабление мышечной силы (а соответственно) и повышенная склонность к падениям) отчасти объясняется снижением плотности рецепторов D-гормона или их аффинности и/или снижением концентрации D-гормона в крови. У лиц пожилого возраста выявлена положительная корреляция между мышечной силой и концентрацией D-гормона в сыворотке крови (Bischoff H.A. et al., 1999; Dukas L. et al., 2005).

Таким образом, эффективность аналогов D-гормона в профилактике переломов шейки бедра может быть обусловлена не только способностью повышать минеральную плотность костной ткани, но и предупреждать возникновение переломов. Эта гипотеза подтверждена результатами ряда клинических исследований.

S.H. Scharla et al. (2003) показали, что при отсутствии дефицита витамина D (49-59 нмоль/л) прием альфакальцидола в дозе 1 мкг/сут у больных с ревматоидным артритом или остеопенией позволяет значительно нарастить мышечную силу (на 60%), в то время как на фоне употребления пищевой добавки витамина D в ежедневной дозе 1000 МЕ наблюдается улучшение этого показателя лишь на 18%.

В метаанализе H.A. Bischoff-Ferrari et al. (2006) оценивалось влияние витамина D в виде пищевой добавки и аналогов D-гормона на частоту падений. По данным 3 исследований, в которых участвовали в общей сложности 613 пациентов, получавших холекальциферол, скорректированный относительный риск падений составил 0,83 (95% ДИ 0,65-1,06), то есть профилактический эффект не был статистически значимым. В отличие от этих результатов, в двух других исследованиях с участием 626 пациентов, получавших курс лечения аналогами D-гормона, снижение риска было достоверным (ОР 0,71; 95% ДИ 0,55-0,92). Стоит упомянуть, что у большинства пациентов, которым был назначен нативный витамин D, отмечался дефицит этого витамина в организме, в то время как пациенты группы, принимавшей аналог D-гормона, имели нормальные показатели витамина D в плазме крови.

Результаты некоторых клинических исследований (Wong M. et al., 2000; McClung M.R. et al., 2001) свидетельствуют о том, что эффективность ралоксифена, бисфосфонатов и эстрогенов в отношении сокращения частоты падений сомнительна. Следовательно, двойной характер влияния аналогов D-гормона, с одной стороны, на костную, а с другой — на мышечную ткани, а конкретнее — на частоту падений и переломов вследствие остеопороза, можно считать уникальным.

Безопасность терапии альфакальцидром

Благоприятное влияние аналогов D-гормона на массу костной ткани, профилактику падений и переломов при постменопаузальном/возрастном остеопорозе сочетается с низкой частотой побочных эффектов. 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 (Ogimo H., 1994).

Подготовил Вячеслав Килимчук

