

ВЛИЯНИЕ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА НА ПРОЧНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ, СИЛУ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ И ЗАЖИВЛЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы, снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), нарушениями микроархитектоники костной ткани и как следствие — повышением хрупкости кости и склонности к переломам. Характерными местами остеопоротических переломов является позвоночник, бедренная кость, дистальный участок предплечья и проксимальный участок плечевой кости. Остеопоротические переломы во многих случаях могут приводить к инвалидизации и смерти пациентов. Следует отметить, что остеопороз поражает в основном людей пожилого и старческого возраста (Корж Н.А. и соавт., 2011).

Медикаментозная терапия при остеопорозе направлена на улучшение качества, нормализацию МПКТ и общего состояния организма. При этом с целью лечения при различных формах остеопороза, профилактики переломов и падений применяют препараты витамина D и его активных метаболитов (Корж Н.А., Дедух Н.В., 2010). Среди препаратов, оказывающих плеiotропное действие при остеопорозе, особое внимание привлекает альфакальцидол — предшественник активной формы D-гормона, широко применяемый для лечения при различных метаболических болезнях костей.

ВЛИЯНИЕ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА НА ПРОЧНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ И РИСК ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

Альфакальцидол и витамин D₃ дозозависимо повышают МПКТ, а также концентрацию кальция (Ca) в плазме крови. Отмечается положительная корреляция между ростом МПКТ и повышением концентрации Ca, при этом данный показатель выше для альфакальцидола и приближается к такому в норме. Таким образом, при фиксированной концентрации Ca в плазме крови альфакальцидол более эффективно повышает МПКТ по сравнению с витамином D₃. При этом для достижения того же эффекта при применении витамина D₃ необходимо применять его в более высоких дозах, что связано с риском развития гиперкальциемии (Shiraishi A. et al., 1999). Кроме того, при одном и том же уровне Ca в плазме крови/моче альфакальцидол более эффективно увеличивает массу костной ткани, прочность костей.

Протекторное действие альфакальцидола осуществляется благодаря его способности ингибировать резорбцию костной ткани. При этом для аль-

факальцидола данный эффект более выражен, чем для витамина D₃, а применение альфакальцидола способно нормализовать уровень маркеров костной резорбции. Поскольку костные протекторные эффекты альфакальцидола наблюдаются при постоянном уровне паратиреоидного гормона (ПТГ), активный метаболит витамина D₃ ингибирует костную резорбцию независимо от супрессии ПТГ (Shiraishi A. et al., 1999).

Важно, что альфакальцидол снижает частоту переломов позвонков. Так, показано, что применение витамина D и Ca²⁺ снижает выраженность остеопороза и частоту невертебральных переломов (Shiraishi A. et al., 1999).

Таким образом, протекторное влияние альфакальцидола на кости может реализоваться независимо от его воздействия на нормализацию Ca²⁺-баланса. В дозах, не приводящих к развитию гиперкальциемии, активный метаболит витамина D₃ повышает костную массу, в том числе благодаря подавлению костной резорбции.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ПАДЕНИЙ

Применение альфакальцидола в целях профилактики падений основано на данных о том, что D-гормон посредством взаимодействия со специфическими рецепторами — PBD, которые экспрессируются на поверхности клеток скелетных мышц, оказывает влияние на их функцию. Он участвует в поддержании гомеостаза кальция в клетках скелетных мышц, благодаря задействованию геномных и негеномных механизмов.

Известно, что мышечные клетки могут локально продуцировать активную форму D-гормона — 1 α ,25(OH)₂D₃ (Srikuea R. et al., 2012). При этом предполагается, что D-гормон влияет на мышечные функции посредством взаимодействия с PBD, регулируя синтез белка *de novo*, стимулирует повышение уровня Ca²⁺ в клетках скелетных мышц, также он задействован в регуляции пролиферации и дифференцировании клеток скелетных мышц (Ceglia L., Harris S.S., 2013; Wacker M., Holick M.F., 2013). Таким образом, D-гормон играет важную роль как в дифференцировании и пролиферации клеток скелетных мышц, так и в реализации Ca²⁺-зависимых механизмов, являющихся центральными в процессе мышечного сокращения (Шварц Г.Я., 2008).

При дефиците D-гормона возможно нарушение нормального функционирования нервно-мышечного аппарата. Низкий уровень витамина D в сыворотке крови ассоциируется с мышечной слабостью, повышенной хрупкостью костной ткани, а также падениями и переломами. Кроме того, дефицит D-гормона связан с развитием диффузной мышечной боли, которую в основном отмечают в проксимальной группе мышц, а также со снижением скорости выполнения движений (Wacker M., Holick M.F., 2013).

Согласно результатам исследований, в отличие от витамина D₃, альфакальцидол улучшает метаболизм не только костной, но и мышечной ткани (Shiraishi A. et al., 1999; Scharla S.H. et al., 2005). Альфакальцидол увеличивает мышечную силу и улучшает способность сохранять равновесие, что обуславливает статистически достоверное уменьшение количества падающих пациентов и падений на 48,1 и 51,3% соответственно (Dukas L. et al., 2010). Такой эффект от применения альфакальцидола отмечается даже у людей пожилого возраста со сниженной костной массой (Schacht E., Ringe J.D., 2012). Отметим, что после проведения курса терапии альфакальцидолом снижается повышенный страх падений. При этом терапия альфакальцидолом характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Кроме того, доказано, что применение альфакальцидола у пациентов с уменьшенной мышечной массой позволяет ее увеличить (Ito S. et al., 2014). Известно, что саркопения вызывает снижение физической работоспособности и качества жизни пациентов. При этом сегодня существует мало препаратов для ее лечения. Вследствие сходства между процессами, вызывающими развитие остеопороза и саркопении, применение альфакальцидола, предназначенного для лечения остеопороза, может быть целесообразно и при уменьшенной мышечной массе, что и доказано в ходе исследования. Так, применение альфакальцидола эффективно у пациентов с остеопорозом и уменьшенной мышечной массой и приводит к увеличению мышечной массы.

ВЛИЯНИЕ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА НА ПРОЦЕСС ЗАЖИВЛЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ

Регенерация после остеопоротического перелома представляет собой сложный биологический процесс, направленный на восстановление структурной организации костной ткани, целостности костей и, таким образом, функции конечности.

Примерно 5–10% пациентов с травматическими повреждениями длинных костей имеют осложнения в виде замедления или нарушения сращения отломков (Frost H.M., 1989; Корж Н.А. и соавт., 2013). Остеопороз приводит к последующему замедлению или нарушению репаративного остеогенеза при их сращивании (Augat P. et al., 2005;

Корж Н.А. и соавт., 2013). Поэтому в данном случае лечение при переломах — особенно сложная задача — с учетом небольшой костной массы в зоне перелома и риска нестабильности фиксаторов. Так, количество случаев несращения и нестабильности металлоконструкций при метаэпифизарных переломах длинных трубчатых костей на фоне системного остеопороза составляет 10%, а частота связанных с этим повторных оперативных вмешательств достигает 23%.

В связи с этим актуальным является применение препаратов, способствующих повышению качества кости и оптимизации репаративного остеогенеза, например альфакальцидола, хорошо зарекомендовавшего себя в составе комплексной терапии у пациентов с остеопоротическими переломами.

Известно, что в костной ткани витамин D стимулирует дифференцирование и пролиферацию остеобластов и хондроцитов, ведет к повышению синтеза этими клетками коллагена. Кроме того, витамин D стимулирует синтез остеокальцина, без которого невозможно нормальное костеобразование. Известны работы, в которых повышение плотности костной ткани связывают с ускорением синтеза коллагена I типа и белков костного матрикса — остеокальцина и остеопонтина, которые играют важную роль в минерализации и метаболизме костной ткани. Активная форма витамина D — альфакальцидол — не только замедляет остеокластогенез, но и способствует костеобразованию, создавая анаболический эффект в отношении костной ткани (Гук Ю.М. та співавт., 2012).

Доказано, что дефицит D-гормона связан с формированием непрочного костного регенерата и повышенным риском несращений (Dekel S. et al., 1983; Seo E.G. et al., 1997; Delgado-Martínez A.D. et al., 1998). Активные метаболиты витамина D оказывают прямое действие на метаболические процессы формирования кости, влияя на пролиферацию и дифференцирование стромальных клеток, остеобластов и хондробластов, взаимодействуя с рецепторами на их поверхности (Gurlek A. et al., 2002). Физиологический уровень D-гормона в сыворотке крови также имеет большое значение для минерализации регенерата и ремоделирования кости (Корж Н.А. и соавт., 2013).

Доказано, что применение альфакальцидола способствует ускорению процесса заживления (Корж Н.А. и соавт., 2013; Побел Е.А. та співавт., 2013). Так, альфакальцидол стимулирует процесс репаративного остеогенеза за счет повышения дифференцирования остеобластов и костеобразования в области травматического повреждения, не нарушая процесс перестройки костных фрагментов, прилежащих к области перелома. Аналогичное влияние альфакальцидола на регенерацию кости при травматическом повреждении бедренной кости (Поворознюк В.В. и соавт., 2013) отмечено и при постменопаузальном остеопорозе. При этом альфакальцидол тормозит процессы

костной резорбции, а также стимулирует формирование кости. Таким образом, альфакальцидол обеспечивает механическую прочность как губчатых, так и трубчатых костей, вместе с увеличением костной массы. Кроме того, имеются данные о том, что альфакальцидол улучшает механические свойства кости и качество коллагена при заживлении переломов (Saito M. et al., 2010; Nagaoka H. et al., 2014).

Таким образом, применение альфакальцидола способствует повышению плотности кости, МПКТ, снижению вероятности вертебральных переломов и переломов в целом, что делает его применение целесообразным для профилактики и лечения пациентов с остеопорозом различной этиологии. Кроме того, альфакальцидол положительно влияет на функциональное состояние мышечной ткани, увеличивая мышечную массу у пациентов со сниженной мышечной массой, повышая мышечную силу и способность сохранять равновесие, что обуславливает значительное статистически достоверное уменьшение количества падающих пациентов и падений. Это позволяет рассматривать альфакальцидол как профилактическое средство для предупреждения падений и переломов. А при переломах альфакальцидол является эффективным дополнением к стандартной комплексной терапии, способствующим ускорению процесса сращения костных обломков, повышению качества костного регенерата, а также препятствующим развитию остеопении в вышерасположенных отделах кости. Учитывая необходимость длительного применения данного препарата, важным фактором является его благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Гук Ю.М., Кінча-Поліщук Т.А., Зима А.М. та ін. (2012) Патологічна ламкість кісток: медикаментозна корекція стану кісткової тканини та хірургічна корекція деформацій кісток. *Боль. Суставы. Позвоночник*, 2: 6.

Корж Н.А., Дедух Н.В. (2010) Профилактика остеопороза и остеопоротических переломов. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 3: 120–124.

Корж Н.А., Дедух Н.В., Горидова Л.Д. и др. (2013) Альфакальцидол в регенерации кости. *Ортопедия, травматология и протезирование*, (1): 73–83.

Корж Н.А., Дедух Н.В., Побел Е.А. (2011) Альфакальцидол в лечении остеопороза и профилактике остеопоротических переломов. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 3: 117–124.

Побел Е.А., Дедух Н.В., Бенгус Л.М. (2013) Репаративный остеогенез у щурів з аліментарним остеопорозом під впливом препарату Альфа Д₃-ТЕВА. *Проблеми остеології*, 16(3): 12–17.

Поворознюк В.В., Климовицкий Ф.В., Дедух Н.В. (2013) Морфологические особенности регенерации транскортикального метадиафизарного дефекта при лечении животных альфакальцидолом. *Укр. мед. альманах*, 16(1): 35–39.

Шварц Г.Я. (2008) Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль D-эндокринной системы. *РМЖ (Русский медицинский журнал)*, 16(10): 1–10.

Augat P., Simon U., Liedert A. et al. (2005) Mechanics and mechano-biology of fracture healing in normal and osteoporotic bone. *Osteop. Internat.*, 16(2): 36–43.

Ceglia L., Harris S.S. (2013) Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Calcif. Tissue Int.*, 92(2): 151–162.

Dekel S., Salama R., Edelstein S. (1983) The effect of vitamin D and its metabolites on fracture repair in chicks. *Clinical Science*, 65(Pt. 4): 429–436.

Delgado-Martinez A.D., Martinez M.E., Carrascal M.T. et al. (1998) Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. *J. Orthopaed. Research*, 16(6): 650–653.

Dukas L., Schacht E., Runge M. et al. (2010) Effect of a six-month therapy with alfacalcidol on muscle power and balance and the number of fallers and falls. *Arzneimittelforschung*, 60(8): 519–525.

Frost H.M. (1989) The biology of fracture healing: An overview for clinicians. Part I. *Clinical orthopaedics and related research*, p. 248, 283–293.

Gurlek A., Pittelkow M.R., Kumar R. (2002) Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃: implications in cell growth and differentiation. *Endocr. Rev.*, 23(6): 763–786.

Ito S., Harada A., Kasai T. et al. (2014) Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass might increase muscle mass: An investigation using a patient database. *Geriatrics Gerontol. Int.*, 14(S1): 122–128.

Nagaoka H., Terajima M., Yamada S. et al. (2014) Alfacalcidol enhances collagen quality in ovariectomized rat bones. *J. Orthopaed. Research*, 32(8): 1030–1036.

Saito M., Shiraishi A., Ito M. et al. (2010) Comparison of effects of alfacalcidol and alendronate on mechanical properties and bone collagen cross-links of callus in the fracture repair rat model. *Bone*, 46(4): 1170–1179.

Schacht E., Ringe J.D. (2012) Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. *Rheumatol. Int.*, 32(1): 207–215.

Scharla S.H., Schacht E., Lempert U.G. (2005) Alfacalcidol versus plain vitamin D in inflammation induced bone loss. *J. Rheumatol.*, 76: 26–32.

Seo E.G., Einhorn T.A., Norman A.W. (1997) 24R, 25-Dihydroxyvitamin D₃: An Essential Vitamin D₃ Metabolite for Both Normal Bone Integrity and Healing of Tibial Fracture in Chicks 1. *Endocrinology*, 138(9): 3864–3872.

Shiraishi A., Higashi S., Ohkawa H. et al. (1999) The advantage of alfacalcidol over vitamin D in the treatment of osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, 65(4): 311–316.

Srikuea R., Zhang X., Park-Sarge O.-K. et al. (2012) VDR and CYP27B1 are expressed in C2C12 cells and regenerating skeletal muscle: Potential role in suppression of myoblast proliferation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 303: 396–405.

Wacker M., Holick M.F. (2013) Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 5(1): 111–148.

Евгения Лукьянчук