

ВЛИЯНИЕ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА И ВИТАМИНА D₃ НА ПРОЧНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ, РИСК ПАДЕНИЙ И ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Остеопороз — тяжелое прогрессирующее заболевание, приводящее к системным изменениям скелета, которые проявляются уменьшением костной массы, снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), нарушением ее микроархитектуры. Остеопороз рассматривают как системное метаболическое заболевание, связанное с нарушением процессов ремоделирования костной ткани. Он поражает в основном людей пожилого и старческого возраста. Данная патология диагностирована у ≈75 млн людей во всем мире (Корж Н.А. и соавт., 2011).

Развитие остеопороза чревато повышенным риском возникновения переломов, в том числе проксимального отдела бедренной кости, которые во многих случаях могут приводить к инвалидизации и смерти пациентов. Смертность в этом случае на протяжении первого года после перелома составляет ≈20% у женщин и ≈30% — у мужчин. Кроме того, согласно результатам исследований перелом шейки бедра повышает вероятность смерти в течение года в 6 раз (Voonen S. et al., 2004).

Основной целью медикаментозной терапии при остеопорозе является улучшение качества, нормализация МПКТ и общего состояния организма. Подходы, направленные на профилактику и лечение различных форм остеопороза, включают достаточное потребление кальция, витамина D, использование других антиостеопоротических препаратов (Корж Н.А., Дедух Н.В., 2010).

Препараты витамина D в целом хорошо переносятся, накоплено достаточно данных в пользу их применения в лечении пациентов с остеопорозом. Показано, что прием витамина D и Ca снижает выраженность остеопороза и частоту невертебральных переломов (Shiraishi A. et al., 1999). Среди медикаментозных препаратов, оказывающих плейотропное действие при остеопорозе, особое внимание привлекают 1α,25-дигидроксивитамин D₃ (1α,25(OH)₂D₃, или кальцитриол), активная и гормональная форма витамина D и его предшественник 1α-гидроксивитамин D₃ (1α(OH)D₃ или альфакальцидол), широко применяемые для лечения при различных метаболических болезнях костей.

1α,25(OH)₂D₃ принадлежит важная роль в поддержании кальциевого (Ca) и костного гемостаза. Его эффекты обеспечиваются путем связывания

с ядерным рецептором витамина D (VDR) в органах-мишенях (кишечник, кости, почки и паращитовидные железы). Таким образом, 1α,25(OH)₂D₃ стимулирует абсорбцию Ca в кишечнике, резорбцию и образование костной ткани, реабсорбцию Ca в дистальных почечных канальцах, подавляет транскрипцию паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальцитонина в паращитовидной и щитовидной железе соответственно (Schacht E. et al., 1999).

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХСЯ ВЫСОКОЙ СКОРОСТЬЮ УТРАТЫ КОСТНОЙ МАССЫ

Постменопаузальный остеопороз

Главной причиной потери костной ткани у женщин в постменопаузальный период является дефицит эстрогенов. Так, ежегодно в течение 5 лет после менопаузы костная масса позвоночника уменьшается на 3% (Лесняк О.М., Закроева А.Г., 2012), что происходит из-за гиперактивации процессов ремоделирования костной ткани, связанной со снижением уровня эстрогенов и повышением активности остеокластов. Высокая активность остеокластов вызывает перфорацию трабекул в месте резорбции, что ведет к нарушениям микроархитектоники кости и снижению ее плотности.

У женщин с постменопаузальным остеопорозом применение альфакальцидола позволяет повысить минеральную плотность трабекулярной кости, предотвратить утрату кортикальной кости и значительно снизить риск возникновения вертебральных переломов в будущем. Результаты исследований свидетельствуют о том, что альфакальцидол полностью предотвращает потерю костной массы в течение 3 лет у женщин в период менопаузы (Reginster J.-Y. et al., 2005). Сравнение эффективности природного витамина D и его аналогов (альфакальцидола (Альфа D₃-Тева) и кальцитриола) в профилактике остеопоротических переломов у женщин в ранний постменопаузальный период и пациентов, применяющих глюкокортикоиды (ГК), был посвящен метаанализ, результаты которого свидетельствуют о том, что аналоги витамина D (Альфа D₃-Тева и кальцитриол) обладают более выраженным профилактическим эффектом в отношении потери массы

костной ткани и остеопоротических переломов у пациентов, не получающих ГК. Аналоги витамина D (Альфа D₃-Тева и кальцитриол) также обладали более выраженным эффектом в отношении снижения риска возникновения переломов по сравнению с природным витамином D: разность рисков, то есть снижение абсолютного риска по сравнению с плацебо, составила 10% (95% доверительный интервал (ДИ) 2–17) и 2% (95% ДИ 1–3) соответственно ($p < 0,0001$). Аналоги витамина D (Альфа D₃-Тева и кальцитриол) превосходят по эффективности природный витамин D в отношении профилактики потери массы костной ткани как минимум в 2 раза и переломов позвонков при первичном, в том числе постменопаузальном остеопорозе. При ГК-индуцированном остеопорозе наличие или отсутствие превосходства аналогов над природным витамином D зависело от метода сравнения: при непрямом сравнении различия в эффективности были статистически недостоверны, в то время как при прямом сравнении аналоги продемонстрировали достоверные преимущества. При ГК-индуцированном остеопорозе аналоги представляются более эффективными в отношении профилактики вертебральных переломов, однако это предположение должно быть подтверждено в сравнительных плацебо-контролируемых исследованиях (Richy F. et al., 2005). При сравнении альфакальцидола и обычного витамина D у женщин пожилого возраста с радиологически верифицированным вертебральным переломом абсорбция фракционированного кальция повышалась после 3 мес лечения альфакальцидолом и не изменялась на фоне приема витамина D₃ (Reginster J.-Y. et al., 2005).

ГК-индуцированный остеопороз

Патогенетический механизм действия ГК заключается в том, что они снижают абсорбцию Са в кишечнике и повышают его экскрецию почками, что приводит к повышению продукции ПТГ и чувствительности кости к нему. Наряду с этим ГК ингибируют функционирование остеобластов, а также воздействие факторов роста и половых гормонов на костную ткань, ростовых факторов и половых гормонов на кость. Оказывать противодействие данным патогенетическим факторам ГК может альфакальцидол (Альфа D₃-Тева) после его конверсии в печени и костях в D-гормон. К настоящему времени накоплены убедительные доказательства, свидетельствующие, что альфакальцидол (Альфа D₃-Тева) может быть особенно эффективным при состояниях, характеризующихся ускоренной потерей костной массы, в том числе у пациентов, применяющих ГК (Schacht E., 1999). У пациентов с ГК-индуцированным остеопорозом независимо от наличия вертебральных переломов в анамнезе альфакальцидол повышает МПКТ поясничного отдела позвоночника, уменьшает выраженность боли в спине и достоверно снижает частоту новых вертебральных переломов по сравнению с обычным витамином D (Ringe J.D. et al., 2005). У пациентов, перенесших трансплан-

тацию сердца, альфакальцидол в комбинации с кальцием замедляет снижение МПКТ позвоночника и бедренной кости по сравнению с контрольной группой, получавшей этидронат + кальций (van Cleemput J. et al., 1996). У принимавших альфакальцидол больных отмечалось снижение риска новых вертебральных переломов на протяжении 2-летнего наблюдения (Reginster J.-Y. et al., 2005). У пациентов, применяющих ГК в связи с различными заболеваниями, альфакальцидол (Альфа D₃-Тева) позволяет эффективно предотвращать ГК-индуцированную потерю костной массы, снижая вторичный гиперпаратиреоз и стимулируя образование кости (Lakatos P. et al., 2000).

Результаты метаанализа 44 исследований свидетельствуют о том, что активные аналоги витамина D₃ (альфакальцидол — Альфа D₃-Тева) могут предупреждать потерю массы костной ткани, вызванную терапией ГК. Кроме того, они более эффективно снижают риск вертебральных переломов. Только бисфосфонаты превосходят их по эффективности (De Nijs R.N.J. et al., 2004). Вероятность новых переломов позвонков при применении альфакальцидола составляет 9,7% по сравнению с 24,8% при приеме витамина D₃. При этом общий риск переломов (вертебральных/невертебральных) для альфакальцидола был более чем в 2 раза ниже, чем для терапевтической схемы с включением витамина D₃. Таким образом, только применение альфакальцидола в сочетании с кальцием продемонстрировало статистически достоверное снижение риска переломов позвонков (Pereira R.M.R. et al., 2012).

В другом исследовании установлено, что риск развития нового вертебрального, невертебрального перелома, а также перелома любой локализации был достоверно ниже при применении альфакальцидола по сравнению с витамином D₃. Кроме того, снижение риска возникновения переломов при лечении альфакальцидолом сопровождается статистически достоверно более выраженным уменьшением выраженности боли в спине по сравнению с группой витамина D₃.

Как свидетельствуют результаты проведенного метаанализа 14 исследований с обычным витамином D (Richy F. et al., 2005) и 19 исследований (Reginster J.-Y. et al., 2005) с аналогами D-гормона (альфакальцидолом и кальцитриолом), аналоги D-гормона имеют более выраженный профилактический эффект в отношении утраты костной массы и снижения риска переломов у пациентов, не получавших лечение ГК. По данным включенных в метаанализ исследований, в которых проводилось прямое сравнение аналогов D-гормона и природного витамина D у больных, получавших ГК, аналоги D-гормона обладают значительными преимуществами в отношении МПКТ бедренной кости и спинальных переломов. Таким образом, в ситуациях, характеризующихся высокой скоростью утраты костной массы, включая ГК-индуцированный остеопороз, ранний постменопаузальный остео-

пороз и трансплантацию органов, лечение альфакальцидолом (Альфа Д₃-Тева) улучшает костное ремоделирование, повышает МПКТ и снижает риск возникновения переломов. По сравнению с обычным витамином D альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева) проявляет более выраженный костнопротекторный эффект, что позволяет минимизировать принимаемые дозы и риск побочных эффектов, включая гиперкальциемию (Reginster J.-Y. et al., 2005). Назначение витамина D в качестве монотерапии в настоящее время не рекомендуется (Ringe J.D. et al., 2005).

Ревматоидный артрит

У пациентов с ревматоидным артритом наряду с локальной остеопенией (как применяющих, так и не применяющих ГК) в 30–50% случаев развивается остеопороз. Потеря костной массы происходит очень рано и прямо коррелирует с тяжестью течения заболевания. При остеопорозе, индуцированном развитием ревматоидного артрита, важную роль играет снижение содержания D-гормона, которое коррелирует с повышением уровня С-реактивного белка и может еще больше усугублять воспалительный процесс (Дыдыкина И.С., Алексеева Л.И., 2012). D-гормон является естественным иммуномодулятором организма, вырабатываемым макрофагами (Schacht E. et al., 1999). В рандомизированных контролируемых исследованиях обосновано назначение альфакальцидола вместо обычного витамина D в профилактике и лечении вторичного остеопороза. В отличие от витамина D₃, альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева) улучшает метаболизм костной и мышечной ткани и облегчает течение заболевания у пациентов с ревматоидным артритом (Shiraishi A. et al., 1999; Scharla S.H. et al., 2005).

Благодаря своим свойствам альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева) показан при потере костной массы, индуцированной ревматоидным артритом, а также для профилактики посттрансплантационного остеопороза (Schacht E., 2000).

Протекторный эффект альфакальцидола в сравнении с витамином D₃

Альфакальцидол и витамин D₃ дозозависимо повышают МПКТ, а также концентрацию Ca в плазме крови. Отмечается положительная корреляция между ростом МПКТ и повышением концентрации Ca, при этом данный показатель выше для альфакальцидола и приближается к таковому 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 (Shiraishi A. et al., 1999). Таким образом, альфакальцидол оказывает протекторное влияние на кости в дозах, которые не вызывают гиперкальциемию. При этом для достижения того же эффекта при применении витамина D₃ может потребоваться повышение дозы до такой, которая может вы-

зывать развитие гиперкальциемии и нарушение прочности костей.

При приеме обоих препаратов прочность костей повышается по мере роста концентрации Ca, но корреляция данных показателей для альфакальцидола более выраженная. Однако при одном и том же уровне Ca в плазме крови/моче альфакальцидол более эффективно увеличивает массу костной ткани, прочность костей. Так, альфакальцидол при заданной концентрации Ca в плазме крови статистически достоверно повышает прочность костей, в то время как витамин D₃ не делает этого.

Что же касается механизмов, с помощью которых осуществляется протекторное действие альфакальцидола, то он среди прочего ингибирует резорбцию костной ткани. Так, при применении альфакальцидола дозозависимо снижается уровень экскреции с мочой дезоксиридинолина (маркер костной резорбции), что позволяет оценить содержание Ca в плазме крови. При этом для альфакальцидола данный эффект более выражен, чем для витамина D₃, а применение альфакальцидола способно привести уровень дезоксиридинолина в норму.

Следует отметить, что протекторный эффект альфакальцидола на костную ткань не зависит от уровня ПТГ. Это согласуется с концепцией о том, что влияние альфакальцидола на костную ткань осуществляется независимо от его влияния на абсорбцию Ca и результирующей супрессии секреции ПТГ.

Альфакальцидол повышает МПКТ и снижает частоту переломов позвонков. И альфакальцидол, и витамин D₃ повышают МПКТ и прочность костей, одновременно повышая содержание Ca в плазме крови и моче. При этом альфакальцидол увеличивает костную массу и улучшает качество костей более эффективно, чем витамин D₃, при заданном уровне Ca. Таким образом, протекторное влияние альфакальцидола на кости, по крайней мере отчасти, реализуется независимо от его влияния на нормализацию Ca-баланса. В дозах, не приводящих к развитию гиперкальциемии, активный метаболит витамина D₃ повышает костную массу, по крайней мере частично, за счет подавления костной резорбции. Костные протекторные эффекты альфакальцидола наблюдаются при постоянном уровне ПТГ, таким образом активный метаболит витамина D₃ ингибирует костную резорбцию независимо от супрессии ПТГ (Shiraishi A. et al., 1999).

Таким образом, альфакальцидол — эффективный препарат, обладающий плейотропным действием и более высокой фармакотерапевтической активностью по сравнению с витамином D₃. 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.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ
ЛИТЕРАТУРЫ

- Дыдыкина И.С., Алексеева Л.И.** (2011) Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение. *Науч.-практ. ревматол.*, 3: 13–17.
- 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., Побел Е.А.** (2011) Альфакальцидол в лечении остеопороза и профилактики остеопоротических переломов. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 3: 117–124.
- Лесняк О.М., Закроева А.Г.** (2012) Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения проблем комплаентности. *Кардиология*, 7: 12.
- Voonen S., Naentjens P., Vandepunt L. et al.** (2004) Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes. *J. Intern. Med.*, 255: 1–12.
- De Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A. et al.** (2004) Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D₃ analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporosis international*, 15(8): 589–602.
- Lakatos P., Nagy Z., Kiss L. et al.** (2000) Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 59(1): 48–52.
- Pereira R.M.R., Carvalho J.F., Paula A.P. et al.** (2012) Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(4): 580–593.
- Reginster J.-Y., Lecart M.-P., Florent R.** (2005). Importance of alfacalcidol in clinical conditions characterized by high rate of bone loss. *J. Rheumatol.*, 76: 21–25.
- Richy F., Schacht E., Bruyere O. et al.** (2005) Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif. Tissue Int.*, 76(3): 176–186.
- Ringe J.D., Faber H., Fahramand P. et al.** (2005) Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation-induced osteoporosis. *J. Rheumatol.*, 76: 33–40.
- Scharla S.H., Schacht E., Lempert U.G.** (2005) Alfacalcidol versus plain vitamin D in inflammation induced bone loss. *J. Rheumatol.*, 76: 26–32.
- 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.
- Schacht E.** (1999) Rationale for Treatment of Involutional Osteoporosis in Women and for Prevention and Treatment of Corticosteroid-Induced Osteoporosis with Alfacalcidol. *Calcif. Tissue Int.*, 65: 317–327.
- Schacht E.** (2000) Osteoporosis in rheumatoid arthritis-significance of alfacalcidol in prevention and therapy. *Z. Rheumatol.*, 59(Suppl. 1): 10–20.
- van Cleemput J., Daenen W., Geusens P. et al.** (1996) Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. A comparison of bisphosphonates and vitamin D. *Transplantation*, 61(10):1495–1499.

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Риск при применении диклофенака
сопоставим с таковым при лечении
ингибиторами ЦОГ-2

Подготовил Виталий Безшейко

Согласно заключению Комитета по оценке риска фармакотерапии (КОРФ) Европейского медицинского агентства, влияние диклофенака на сердечно-сосудистую систему при его применении в форме капсул, таблеток или инъекций является схожим с таковым при лечении селективными ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ)-2. В частности, это справедливо в отношении применения данного препарата длительно или в высоких дозах (150 мг/сут). КОРФ сообщает, что преимущества диклофенака превышают возможные риски, однако при его применении следует придерживаться тех же рекомендаций в отношении минимизации риска артериальных тромбоемболических событий, что и при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2.

КОРФ начал проводить работу по оценке риска, ассоциированного с приемом диклофенака с октября 2012 г., после сообщения о результатах обзора, результаты которого показали незначительное повышение риска сердечно-сосудистых событий при его применении в сравнении с некоторыми другими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), схожее с таковым селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Указанный обзор опубликовали 30 мая 2013 г. в журнале «The Lancet». В нем ученые проанализировали результаты 280 рандомизированных контролируемых исследований с участием 124 513 добровольцев, которым назначали НПВП или плацебо. Основными конечными точками были серьезные сосудистые (нефатальный инфаркт

миокарда (ИМ), нефатальный инсульт или сосудистая смерть) и коронарные (нефатальный ИМ или смерть) события, а также смертность и нежелательные эффекты со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Согласно полученным результатам, коксибы и диклофенак повышали риск возникновения серьезных сосудистых событий в среднем на 1/3, преимущественно за счет повышения риска серьезных коронарных событий (относительный риск (ОР) 1,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,31–2,37; p=0,0001 и 1,70; 95% ДИ 1,19–2,41; p=0,0032 соответственно). Из 1000 пациентов, принимавших коксиб или диклофенак на протяжении года, в сравнении с плацебо серьезное сосудистое событие возникало дополнительно у 3 пациентов, одно из которых было фатальным.

Также КОРФ рекомендует воздержаться от применения диклофенака пациентам с сердечной недостаточностью, заболеваниями сердца, перенесенным ИМ или инсультом. А при наличии сердечно-сосудистых факторов риска (повышенное артериальное давление и холестерин, сахарный диабет, курение) назначать диклофенак следует после тщательного взвешивания соотношения риска и пользы.

Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration (2013) *Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials.* *Lancet*, May 30 [Epub ahead of print].

European Medicine Agency (2013) *PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors.* June 14 (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001816.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).

O'Riordan M. (2013) *Ema Committee concludes diclofenac poses similar risks as COX-2 inhibitors.* *Medscape*, June 14 (<http://www.medscape.com/viewarticle/806308>).