

## ВЛИЯНИЕ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА НА СНИЖЕНИЕ РИСКА ПАДЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы ткани, нарушением микроархитектоники кости, что приводит к повышению хрупкости костей и повышению риска переломов. За последние десятилетия проблема остеопороза приобрела особую актуальность в результате двух тесно связанных между собой демографических процессов: резкого увеличения в популяции доли людей пожилого возраста и соответственно количества женщин в постменопаузальный период [1].

Известно, что риск развития остеопороза у женщин в постменопаузальный период в несколько раз выше по сравнению с таковым у мужчин аналогичного возраста. Так, остеопороз выявляют у 21% женщин и только у 6% мужчин в возрасте 50–84 лет. При этом суммарный риск развития остеопоротических переломов у женщин в возрасте 50 лет составляет 39,7%, а у мужчин — 13,1%. Летальность вследствие осложнений, обусловленных остеопоротическими переломами, в популяции женщин европеоидной расы в возрасте 50 лет и старше составляет 2,8% [2]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, остеопороз сегодня занимает 4-е место по распространенности после сердечно-сосудистых, онкологических и эндокринных заболеваний [1, 3]. Распространенность остеопороза среди взрослого населения Украины сегодня составляет для женщин 20–39%, для мужчин — 9–23% (в зависимости от региона проживания), с высоким риском возникновения переломов до 10,7% [4]. У 11% женщин украинской популяции выявляют остеопороз на уровне шейки бедренной кости, у 20 и 24% — соответственно в области позвоночника и предплечья. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) на уровне позвоночника у женщин в возрасте 50–59 лет украинской популяции ниже по сравнению с референтными выборками женщин США, что можно объяснить недостаточной профилактикой потери костной ткани у украинских женщин в пре- и постменопаузальный период [1].

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% [5], 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 наруше-

ниям микроархитектоники кости и снижению ее плотности.

Известно, что дефицит витамина D у женщин в постменопаузальный период может инициировать развитие остеопороза [6]. Дефицит витамина D ведет к нарушению кальциевого гомеостаза и повышению уровня интактного паратгормона, который оказывает негативное влияние на структуру костной ткани [7]. Кроме этого, доказано, что длительный дефицит витамина D приводит к развитию мышечной слабости, саркопении и повышает риск падений [8–11]. Также у этих пациентов возникает миопатия, атрофия миофибрилл второго типа, что коррелирует со снижением силы мышц и нарушением походки [12]. Кроме того, гиперпаратиреоз влияет на провоспалительные цитокины, которые также вызывают атрофию мышц, особенно у людей пожилого возраста [13, 14]. В частности, доказано, что интактный паратгормон стимулирует секрецию интерлейкина-6, который способствует атрофии мышц и стимулирует костную резорбцию [13].

При выборе препарата для нормализации уровня D-гормона в крови у женщин в постменопаузальный период с целью профилактики падений и связанных с ними переломов необходимо учитывать, что в ряде случаев применение препаратов нативного витамина D не сопровождается достоверным влиянием на состояние мышечной системы и не предупреждает падения у лиц пожилого возраста [15]. Более того, согласно данным исследований, применение нативного витамина D у лиц пожилого возраста не приводит к существенно повышению концентрации активного метаболита витамина D  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в крови [16, 17]. 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  $\text{D}_3$  [18].

Таким образом, результаты исследований указывают на необходимость применения у лиц пожилого возраста, в том числе и у женщин в постменопаузальный период, с целью профилактики падений препаратов активного метаболита витамина D, которые, в отличие от препаратов нативного витамина D, не нуждаются в биотрансформации в почках для образования биологически активной формы витамина — D-гормона [19]. Одним из хорошо себя зарекомендовавших и тщательно

изученных активных метаболитов витамина D является альфакальцидол.

Альфакальцидол обладает широким спектром эффектов в отношении опорно-двигательного аппарата человека, в частности он положительно влияет на состояние скелетных мышц, позволяет повысить минеральную плотность трабекулярной кости, предотвратить утрату кортикальной кости, значительно снизить риск падений и возникновения вертебральных переломов в будущем и частоту падений [18, 20]. Необходимо особо подчеркнуть тот факт, что применение альфакальцидола позволяет полностью остановить потерю костной массы в течение 3 лет у женщин в постменопаузальный период [18].

Эффективность применения альфакальцидола подтверждают и крупные исследования. В открытом мультицентровом проспективном клиническом исследовании доказано, что альфакальцидол повышает мышечную силу, улучшает функционирование и ощущение равновесия даже у людей пожилого возраста со сниженной костной массой [21]. В исследовании участвовали более 2 тыс. человек, из которых 87,1% — женщины, средний возраст участников составлял 74,8 года, средний индекс массы тела — 26,3. У 75,3% пациентов диагностирован остеопороз, у 81% — отмечена повышенная вероятность падений, у 70,1% — экскреция креатинина составляла <65 мл/мин. Показатели функционального состояния и силы мышц измеряли через 3 и 6 мес. В этом случае статистически достоверное улучшение также отмечали уже через 3 мес приема альфакальцидола. В начале исследования удачно пройти «Timed-up and Go Test» смогли 24,6% пациентов, а по прошествии 6 мес лечения — 46,3% ( $p < 0,0001$ ), тест «Chair Rising Test» — 21,7 и 44,2% соответственно. Среднее время прохождения «Timed-up and Go Test» сократилось на 3 с по сравнению с 17 с в начале исследования, а «Chair Rising Test» — на 3,1 с по сравнению с 16,5 с. Доля пациентов, способных пройти тест на равновесие, возросла с 36% до начала лечения до 58,6% — после 6 мес курса терапии альфакальцидом ( $p < 0,0001$ ). Важно, что повышенный страх падений в начале исследования снизился после проведения курса терапии альфакальцидом у 74,4% пациентов. В ходе исследования отмечено всего лишь 26 побочных реакций у 11 (0,52%) из >2 тыс. пациентов. Не выявлено серьезных побочных реакций и случаев гиперкальциемии. Терапия альфакальцидом характеризуется благоприятным профилем безопасности, повышает силу и функциональное состояние мышц, а также улучшает способность сохранять равновесие, таким образом уменьшая страх падений, что, в свою очередь, может служить профилактикой падений и переломов.

Аналогичные данные получены и для женщин в постменопаузальный период украинской популяции [6]. В исследовании участвовали 20 женщин с диагнозом «системный постменопаузальный ос-

теопороз». Средний возраст пациентов составил 61 год. У всех больных зарегистрирован дефицит витамина D. Альфакальцидол применяли в дозе 1 мкг/сут в течение 1 года. Пациенты посещали центр на 3; 6 и 12-м месяце наблюдения. Длительность исследования составила 12 мес.

К началу лечения у 6 (30%) пациентов диагностирован вторичный гиперпаратиреоз. Через 3 и 6 мес терапии альфакальцидом вторичный гиперпаратиреоз сохранялся у 4 (20%) пациентов с системным остеопорозом, а через 12 мес у всех обследованных уровень интактного паратгормона нормализовался. Таким образом, терапия альфакальцидом обеспечила достоверное снижение уровня интактного паратгормона. По результатам выполнения тестов, определяющих риск падений, перед началом лечения альфакальцидом установлено, что 1 (5%) пациентка не могла выполнить тест «две ступни вместе», 5 (25%) женщин не выполнили тест «полноги вперед», 35% обследованных не могли выполнить «8-шаговый» тест; 75% больных не могли выполнить тест в положении «тандем».

На фоне терапии альфакальцидом качество выполнения тестов улучшилось. Так, все больные через 12 мес терапии смогли выполнить тест «две ступни вместе» и только 2 женщины не смогли выполнить тесты «полноги вперед», в положении «тандем» и «8-шаговый» тест.

Продолжительность выполнения тестов «встать — сесть», 3- и 4-метрового тестов до начала терапии была выше по сравнению с показателями нормы. Так, тест «встать — сесть» пациенты выполняли в среднем за 14 с при норме 10 с. 4-метровый тест выполняли за 5 с при норме 4 с. Трехметровый тест больные выполняли за 10 с, что соответствует норме продолжительности выполнения данного теста. На фоне проводимой терапии продолжительность выполнения 4- и 3-метрового тестов стала соответствовать норме. Установлено, что через 12 мес после начала приема альфакальцидола МПКТ имела тенденцию к повышению. Так, МПКТ на уровне поясничного отдела позвоночника возросла на 1,5%, на уровне проксимального отдела бедренной кости увеличилась на 5,2%, на уровне костей предплечья — на 4,0%, а на уровне всего скелета — на 2,7%. Во время терапии альфакальцидом не отмечали ни одного побочного явления. Таким образом, терапия альфакальцидом приводит к достоверному снижению уровня интактного паратгормона, снижает риск падений и ведет к улучшению состояния МПКТ.

Альфакальцидол является эффективным препаратом для лечения системного постменопаузального остеопороза, который характеризуется благоприятным профилем безопасности. Приведенные результаты исследований обосновывают целесообразность введения активных метаболитов витамина D в алгоритм лечения при системном постменопаузальном остеопорозе на фоне дефицита витамина D.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ  
ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Смалюх О.З.** (2013) Остеопороз: що потрібно знати лікарю-практику (огляд літератури). Буковин. мед. вісн., 17(2): 168–171.
2. **Регинстер Дж.У., Фройдмонт де С., Лекарт М.-П. и др.** (2010) Альфакальцидол в профилактике глюкокортикоид-индуцированного остеопороза Укр. ревматол. журн., 3: 85–87.
3. **Infante D., Tormo R.** (2000) Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long-term suppression of dairy products. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 30(3): 310–313.
4. **Корж Н.А., Дедух Н.В., Побел Е.А.** (2011) Альфакальцидол в лечении остеопороза и профилактике остеопоротических переломов. *Ортопедия, травматол. протезиров.*, 3: 117–124.
5. **Лесняк О.М., Закроева А.Г.** (2012) Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения проблем комплаентности. *Кардиология*, 7: 12.
6. **Климовицький Ф.В.** (2013) Вплив активних метаболітів вітаміну D на ризик падін у жінок, які хворіють системним постменопаузальним остеопорозом. *Biomed. Biosoc. Anthropol.*, 20: 18–20.
7. **Hintzpete B., Scheidt-Nave C., Müller M.J. et al.** (2008) Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J. Nutrition*, 138(8): 1482–1490.
8. **Lips P.** (2001) Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine rev.*, 22(4): 477–501.
9. **Lips P., van Schoor N.M.** (2011) The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best practice & research Clin. Endocrinol. Metabol.*, 25(4): 585–591.
10. **Han K.O., Choi J.T., Moon I.G. et al.** (2002) Nonassociation of interleukin-1 receptor antagonist genotypes with bone mineral density, bone turnover status, and estrogen responsiveness in Korean postmenopausal women. *Bone*, 31(5): 612–615.

11. **MacIntosh B.R., Gardiner P.F., McComas A.J.** (2006) Skeletal muscle: form and function. *Human Kinetics*, 2<sup>nd</sup> ed., 422 p.
12. **Mitnick M.A., Grey A., Masiukiewicz U. et al.** (2001) Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metabol.*, 280(3): E405–E412.
13. **Takahashi N.** (2013) Mechanism of inhibitory action of Eldecalcitol, an active vitamin D analog, on bone resorption *in vivo*. *J. steroid biochem. molec. biol.*, 136: 171–174.
14. **Visser M., Deeg D.J., Lips P.** (2003) Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 88(12): 5766–5772.
15. **Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Orav E.J. et al.** (2012) A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N. Engl. J. Med.*, 367: 40–49.
16. **Bischoff H.A., Stähelin H.B., Dick W. et al.** (2003) Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *Journal of bone and mineral research*, 18(2): 343–351.
17. **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.
18. **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.
19. **Шварц Г.Я.** (2008) Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль D-эндокринной системы. *РМЖ (Русский медицинский журнал)*, 16(10): 1–10.
20. **Dukas L., Bischoff H.A., Lindpaintner L.S. et al.** (2004) Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 52(2): 230–236.
21. **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.

Евгения Лукьянчук

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

**Препарат, применяемый для стабилизации настроения, может быть эффективен при остеоартрозе?**

Подготовила Анна Антонюк

Остеоартроз (остеоартрит) — распространенное среди лиц в возрасте >45 лет хроническое дегенеративное заболевание, основными проявлениями которого являются деформация, боль и тугоподвижность сустава. На сегодня не существует эффективных средств, способных предотвратить процессы, связанные с развитием этой патологии. При этом остеоартроз остается наиболее распространенным заболеванием, поражающим суставы, и одной из ведущих причин нетрудоспособности людей пожилого возраста.

Специалисты из Лондонского университета королевы Марии (Queen Mary University of London), Великобритания, совместно с коллегами из Университета Отаго (University of Otago), Новая Зеландия, установили, что лития хлорид, препарат, который применяют для стабилизации настроения при лечении психических расстройств, может стать действенным средством для лечения остеоартроза. Сообщение об этом появилось на страницах «Journal of Orthopaedic Research». Во время лабораторного исследования эксперты изучили влияние этого ве-

щества на ткань хряща, взятого из организма быка. Они установили свойство лития хлорида замедлять процессы деструкции и потери механической целостности хрящевой ткани, обычно ассоциированные с указанной патологией. Исследователи также отметили, что долгосрочное применение лития в виде пищевых добавок не приводит к развитию артрита, как полагали ранее. Таким образом, данные ученых могут быть использованы как фундамент для разработки профилактических мероприятий, что особенно актуально в контексте хорошей изученности препарата, его основных и побочных эффектов. Остеоартроз является полиэтиологическим заболеванием, где главные роли отводят травме, дисплазии и воспалению. Последнее чаще связывают с аутоиммунными патологиями, реже — инфекционными процессами. Основные факторы риска остеоартрита: наследственность, избыточная масса тела, пожилой возраст и профессиональная специфика.

**Thompson C.L., Yasmin H., Varone A. et al.** (2015) Lithium chloride prevents interleukin-1 $\beta$  induced cartilage degradation and loss of mechanical properties. *J. Orthop. Res.*, July 14 [Epub ahead of print].

**University of Queen Mary London** (2015) Common mental health drug could be used to treat arthritis. *ScienceDaily*, 16 July (<http://www.sciencedaily.com/releases/2015/07/150716091743.htm>).