

J.D. Ringe<sup>1</sup>  
 A. Dorst<sup>1</sup>  
 H. Faber<sup>1</sup>  
 E. Schacht<sup>2</sup>  
 V.W. Rahlfs<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Clinic, Leverkusen, Germany

<sup>2</sup>Metabolic Bone Disease Unit, Balgrist University Clinic, Zurich, Switzerland

<sup>3</sup>Datenanalyse und Versuchsplanung, Gauting, Germany

#### Ключевые слова:

альфакальцидол, глюкокортикоиды, остеопороз.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА (АЛЬФА Д<sub>3</sub>-ТЕВА) ПО СРАВНЕНИЮ С ВИТАМИНОМ D ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЛЮКОКОРТИКОИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА\*

**Резюме.** *Общепризнано, что применение препаратов витамина D вместе с кальцием является эффективной профилактикой и первым шагом в лечении глюкокортикоид-индуцированного остеопороза (ГИОП). Цель настоящего исследования — сравнение терапевтической эффективности альфакальцидола (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева), про-D-гормона и обычного витамина D у пациентов с подтвержденным ГИОП с наличием переломов позвонков и без них. В исследование были включены пациенты, получающие длительный курс лечения глюкокортикоидами (ГК). Методом случайного распределения участников исследования отнесли либо к получению 1 мкг альфакальцидола + 500 мг кальция в сутки (группа А, n=103), либо к приему 1000 МЕ витамина D<sub>3</sub> + 500 мг кальция (группа Б, n=101). Эти две группы в исходных условиях не различались по возрасту, соотношению мужчин и женщин, росту и массе тела, суточной дозе ГК и длительности приема препаратов этой группы, частоте основных заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, ревматоидный артрит, ревматическая полимиалгия). В исходных условиях минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника составила -3,26 (группа приема альфакальцидола) и -3,25 (группа приема витамина D<sub>3</sub>), в области шейки бедра -2,81 и -2,84 соответственно (Т-значения); частота переломов позвонков и переломов непозвоночной локализации не различалась между группами. В течение нашего исследования, длившегося 3 года, выявлено, что в поясничном отделе позвоночника в группе А медиана повышения МПКТ составила 2,4%, в то время как в группе Б медиана снижения МПКТ была 0,8% (p<0,0001). В шейке бедра в группе А наблюдалась большая медиана повышения МПКТ (1,2%), чем в группе Б (0,8%) (p<0,006). Количество пациентов, у которых в течение 3 лет наблюдения развился по крайней мере один новый перелом позвонков, составило 9,7% в группе альфакальцидола и 24,8% — в группе витамина D (снижение риска 0,61; 95% ДИ 0,24–0,81; p=0,005). Количество пациентов, у которых в те же сроки развился по крайней мере один перелом непозвоночной локализации, составило 15% в группе альфакальцидола и 25% — в группе витамина D (снижение риска 0,41; 95% ДИ 0,06–0,68; p=0,081). Количество пациентов, у которых развился хотя бы один новый перелом любой локализации, составило 19,4% в группе альфакальцидола и 40,65% — в группе витамина D (снижение риска 0,52; 95% ДИ 0,25–0,71; p=0,001). В соответствии с наблюдаемыми частотами переломов в группе пациентов, принимавших альфакальцидол, было отмечено значительно большее снижение интенсивности боли в спине, чем в группе применения обычного витамина D (p<0,0001). В целом побочные эффекты, развившиеся в обеих группах, имели легкое течение. Исключение составили 3 больных в группе альфакальцидола и 2 — в группе приема витамина D, у которых развилась умеренная гиперкальциемия. С учетом результатов исследования мы пришли к выводу, что комбинация альфакальцидола (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) и кальция намного превосходит по эффективности комбинацию обычного витамина D и кальция в лечении глюкокортикоид-индуцированного остеопороза.*

\*По материалам, ранее опубликованным в «Международном эндокринологическом журнале», 2009, № 6(24), с. 109–117, предоставленным компанией «Teva».

## ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикоиды (ГК) широко применяются в клинической практике и играют существенную роль в лечении хронических заболеваний. Несмотря на явные терапевтические преимущества, длительное лечение ГК часто приводит к развитию побочных эффектов, иногда не уступающих по тяжести исходному заболеванию. Одним из таких побочных эффектов является остеопороз, вклад в развитие которого вносит не только длительный пероральный прием ГК, но и негативное влияние основного заболевания на метаболизм костной ткани. Остеопороз наиболее выражен в первые месяцы терапии ГК. Частота переломов, возникающих вследствие глюкокортикоид-индуцированного остеопороза (ГИОП), среди пациентов, получающих длительное время данный вид лечения, составляет 30–50%. Причем столь высокую частоту переломов нельзя объяснить только лишь снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Считается, что ранние негативные влияния на качество кости (под этим термином подразумеваются три параметра: микроархитектоника, микроповреждения и органический матрикс. — *Прим. пер.*) также вносят вклад в повышение ее ломкости. Из вышеизложенного следует, что для борьбы с ГИОП должно быть назначено раннее, эффективное и по возможности недорогое лечение.

Установлено, что ГК влияют на кость и кальциевый гомеостаз посредством нескольких механизмов: снижают поступление кальция из кишечника, усиливают выведение кальция с почками, нарушают функцию остеобластов, увеличивают костную резорбцию остеокластами, усиливают апоптоз остеоцитов, приводят к развитию миопатии. Всем неблагоприятным фармакологическим эффектам ГК в костях и мышцах может прямо противодействовать биологически активная форма витамина D — кальцитриол (D-гормон) [1]. Было также выяснено, что D-гормон проявляет еще и сильные иммуномодулирующие свойства. В частности, получены убедительные экспериментальные данные о болезньюмодифицирующем влиянии кальцитриола при создании моделей человеческого ревматоидного артрита у мышей [2] и при других хронических воспалительных аутоиммунных заболеваниях [3]. Выполнены предварительные клинические исследования с альфакальцидолом — пролекарством D-гормона, направленные на подтверждение выявленных иммуномодулирующих свойств [4–6]. Важно, что указанные аналоги D-гормона — пролекарства — в последнее время привлекли значительное внимание в качестве потенциальных средств для лечения ГИОП. И хотя оба вещества — и обычный витамин D, и аналог D-гормона — действуют через общий биологически активный метаболит (кальцитриол (D-гормон)), имеются данные, что последнее из них обладает более высоким терапевтическим потенциалом, особенно у пациентов с более высокими дозами ГК (>2,5 мг преднизолона в сутки) и плохо контролируемые воспалительными заболеваниями.

В нескольких клинических исследованиях показано, что аналоги D-гормона, такие как альфакальцидол [7–9] и кальцитриол [10, 11], эффективны при ГИОП. В отличие от них обычный витамин D используется

в качестве дополнительного средства при лечении остеопороза такими препаратами, как бисфосфонаты. Исследования с обычным витамином D, назначаемым в виде монотерапии для коррекции негативных влияний высоких доз ГК, привели к неудовлетворительным результатам [12, 13]. Альфакальцидол же является более дорогим, чем обычный витамин D, и может приводить к большей частоте развития побочных эффектов, таких как гиперкальциурия и гиперкальциемия. Учитывая это, мы спланировали наше исследование таким образом, чтобы сравнить эффективность и побочные эффекты альфакальцидола (1 $\alpha$ -гидрокси-витамин D) и обычного витамина D<sub>3</sub> у пациентов с подтвержденным ГИОП с переломами позвонков и без таковых.

## ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И ПАЦИЕНТЫ

В исследование были включены пациенты, получавшие длительное время терапию ГК и имевшие подтвержденный остеопороз (МПКТ в поясничном отделе позвоночника была ниже –2,5 стандартных отклонений от среднего значения у взрослых лиц молодого возраста (T-значение)). Средняя суточная доза ГК была эквивалентна 9,0 мг преднизолона в группе больных, получавших альфакальцидол, и 8,7 мг — в группе, получавшей витамин D<sub>3</sub>. Средняя длительность лечения ГК в обеих группах составила 4,4 года. Все включенные в исследование пациенты имели одно из трех заболеваний: хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), ревматоидный артрит или ревматическую полимиалгию. Пациентов сгруппировали в сравнимые пары (о чем судили по их исходной характеристике) и случайно распределили к получению либо 1 мкг альфакальцидола + 500 мг кальция (n=103), либо 1000 МЕ витамина D<sub>3</sub> + 500 мг кальция (n=101) в течение 3 лет.

МПКТ измеряли в начале исследования и спустя 12; 24 и 36 мес с помощью двойной рентгеновской абсорбциометрии (Lunar, Мэдисон, штат Висконсин, США) в области поясничного отдела (L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub>) и шейки бедра. Латеральные рентгенологические исследования грудного и поясничного отделов позвоночника выполняли в начале нашего наблюдения и спустя каждый год после этого. Имеющиеся или новые переломы позвонков диагностировали в том случае, если позвонки теряли 20% своей передней, средней или задней высоты. Во всех случаях рентгенолог не знал о том, какое лечение получал обследуемый им больной. Все рутинные лабораторные анализы выполняли с интервалом 6 мес. Параллельно больных опрашивали относительно развития осложнений и боли в спине.

## КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ИХ ОЦЕНКА

Критериями эффективности были выраженность МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедра; количество пациентов, у которых в течение 3 лет развился по крайней мере один новый перелом (вертебральный, невертебральный или и той, и другой локализации); наличие боли в спине (шкала: 0 — отсутствие боли, 1 — легкая боль, 2 — умеренная, 3 — тя-

желая). Оценивали также ряд других критериев, но они не отражены в настоящей статье.

Критерий МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедра оценивали как процент его изменения относительно исходных значений. Поскольку критерий боли в спине включал значение «0», его изменения также оценивали относительно исходного уровня. Недостающие значения подставляли методом переноса вперед данных последнего наблюдения.

В качестве данных, позволяющих оценить переломы позвонков, была использована частота развития новых переломов в течение 3 лет наблюдения. У пациентов, выбывших из исследования, 3-летнюю частоту переломов рассчитывали путем экстраполяции тех ее значений, которые были зафиксированы на момент их участия в исследовании (при этом исходили из того, что с течением времени риск развития переломов оставался постоянным).

**СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

Для того чтобы сравнить эффективность лечения в различные периоды относительно исходного уровня, использовали обобщенный критерий Уилкинсона — Манна — Уитни в соответствии с рекомендациями Wei и Lachin [33–35]. Он применялся либо как двусторонний тест (для исходных данных), либо как односторонний (в качестве направления изменения интересующего нас признака выбирали «улучшение»). Различия между группами могли быть оценены с помощью вычисления значения критерия Манна — Уитни и его доверительного интервала [36]. Критерий Манна — Уитни интерпретировали следующим образом: 0,50 — нет различий, 0,44–0,56 — малые различия, 0,36–0,64 — средние различия, 0,29–0,71 — большие различия.

Для сравнительной оценки количества пациентов, у которых в течение 3 лет развивался по крайней мере один новый перелом (вертебральный, невертебральный или их комбинация), использовали перекрестные таблицы с анализом таблиц 2x2 (относительный риск, снижение риска). Для того чтобы учесть влияние заболеваний пациентов на результаты исследования, использовали критерий Кокса — Мантеля. Статистический анализ выполняли с помощью программных пакетов Testimate 6.0.19 и SmarTest 1.2 (idv, Гаутинг, Германия).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ**

В начале исследования 103 пациента были распределены в группу, получавшую альфакальцидол, и 101 пациент — в группу, получавшую витамин D. Как следует из табл. 1, группы лечения были сравнимы по возрасту, полу, росту и массе тела, суточной дозе и длительности терапии ГК, представленности трех заболеваний, с которыми больных включали в исследование. Среднее T-значение МПКТ поясничных позвонков в исходных условиях в двух группах было равно -3,26 (альфакальцидол) и -3,25 (витамин D<sub>3</sub>). Для шейки бедра эти значения составили -2,81 и -2,84 стандартных отклонения соответственно (табл. 1). Исходно

обе группы существенно не различались в отношении переломов позвонков и боли в спине. Тест на однородность групп, выполненный в исходных условиях, дал значения критерия Манна — Уитни в диапазоне от 0,4864 (рост) до 0,5299 (МПКТ поясничного отдела позвоночника). Это свидетельствует об очень малых различиях между выделенными группами больных.

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов		
Показатель	Альфа-кальцидол (n=103)	Витамин D <sub>3</sub> (n=101)
Мужчины/женщины	38/65	36/65
Средний возраст, лет (станд. откл.)	60,1 (9,78)	60,3 (9,91)
Средняя масса тела, кг (станд. откл.)	64,2 (9,74)	64,3 (9,44)
Средний рост, см (станд. откл.)	164,5 (8,74)	164,7 (7,82)
Заболевания:		
– ХОБЛ, n (%)	53 (51,5)	52 (51,5)
– ревматоидный артрит, n (%)	30 (29,1)	27 (26,7)
– ревматическая полимиалгия, n (%)	20 (19,4)	22 (21,8)
Средняя длительность ГК-терапии, лет	3,0	3,0
Средняя суточная доза ГК, мг	8,0	7,5
Средняя МПКТ, T-значение (станд. откл.):		
– поясничный отдел позвоночника	-3,26 (0,57)	-3,25 (0,39)
– шейка бедра	-2,81 (0,73)	-2,84 (0,58)
Вертебральные переломы, развившиеся к моменту включения в исследование:		
– кол-во пациентов с переломами, n (%)	54 (52,4)	52 (51,5)
– среднее кол-во переломов на пациента	1,4	1,2
Переломы невертебральной локализации, развившиеся к моменту включения в исследование:		
– кол-во пациентов с переломами, n (%)	34 (33,0)	33 (32,7)
– среднее кол-во переломов на пациента	0,5	0,5

Ни по одному из критериев между группами не выявлено достоверных различий.

В общей сложности 89 (86,4%) пациентов группы альфакальцидола и 88 (87,1%) группы витамина D окончили полный курс лечения — 3 года. Между группами были лишь незначительные различия в отношении причин, повлекших за собой преждевременное прекращение лечения (табл. 2).

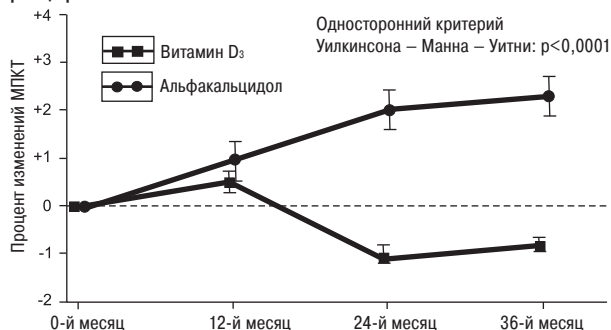
Таблица 2

Причины, по которым пациенты выбывали из исследования		
Причина	Альфакальцидол (n=103)	Витамин D <sub>3</sub> (n=101)
Прекращали участие в исследовании по настоянию семейного врача	5	4
Личные причины	1	2
Низкий комплаенс	1	2
Недостаточное внимание к исследованию	1	1
Отсутствие жалоб через некоторое время после начала лечения	2	0
Прекращение приема ГК	1	1
«Потерины» во время наблюдения	1	0
Коррекция терапии	0	1
Побочные эффекты	1	0
Сопутствующие заболевания	0	1
Смерть	2 (легочное сердце, вызванное тяжелой стенокардией; инсульт)	2 (астматический статус; инсульт)
<b>Всего, n (%)</b>	<b>15 (14,5)</b>	<b>14 (13,8)</b>

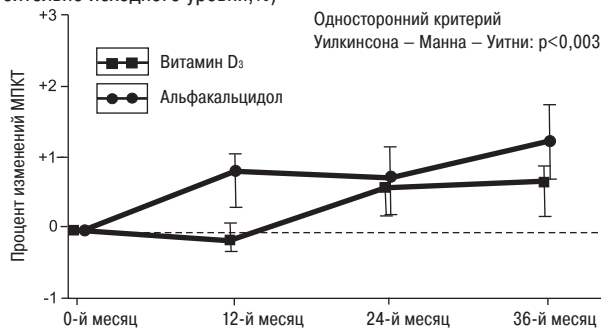
**МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ**

В обеих группах больных спустя 12 мес отмечали повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (рис. 1). Однако в то время как средний процент приро-

ста МПКТ в группе альфакальцидола продолжал умеренно увеличиваться во время дальнейшего наблюдения (к концу исследования составил +2,4%), первоначальное увеличение, зафиксированное в группе витамина D, было нивелировано последующим снижением МПКТ с 12-го по 24-й месяц наблюдения, которая оставалась практически неизменной до конца исследования (-0,8% к 36-му месяцу). Односторонний тест Уилкинсона — Манна — Уитни для критерия «процент изменений по сравнению с исходными условиями» выявил заметное преимущество альфакальцидола на 12-й месяц и значительное преимущество на 24-й и 36-й месяцы (для 36-го месяца: значение критерия Манна — Уитни 0,8675; 95% ДИ 0,7806–0,9543;  $p < 0,0001$ ) над витамином D. Что касается МПКТ шейки бедра, в группе витамина D никаких значительных изменений данного показателя не наблюдалось (к концу исследования средний прирост составил +0,8%). В группе альфакальцидола МПКТ шейки бедра стабильно росла до 12-го месяца и между 24-м и 36-м месяцами (+1,2% к концу исследования) (рис. 2), обуславливая умеренное преимущество альфакальцидола над витамином D в конце исследования (значение критерия Манна — Уитни 0,6394; 95% ДИ 0,5596–0,7193;  $p < 0,006$ ). Стратифицированный анализ МПКТ по отношению к основным заболеваниям, от которых страдали пациенты, дал те же результаты, что и нестратифицированный анализ.



**Рис. 1.** МПКТ в поперековій частині хребта (змінення відносно початкового рівня, %) — Односторонній критерій Уилкинсона — Манна — Уитни:  $p < 0,0001$



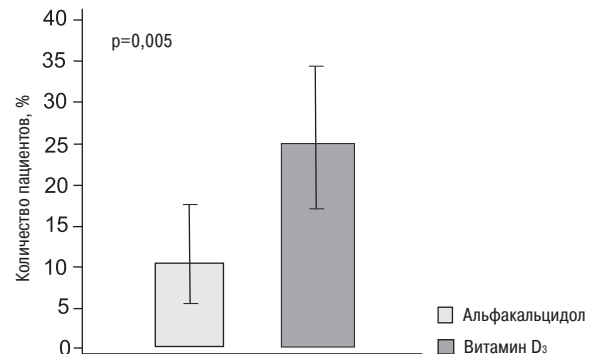
**Рис. 2.** МПКТ у шийній частині хребта (змінення відносно початкового рівня, %) — Односторонній критерій Уилкинсона — Манна — Уитни:  $p < 0,003$

### ПЕРЕЛОМЫ ПОЗВОНКОВ

В общей сложности к концу исследования 35 из 204 пациентов имели один или более новых перелом позвонков: у 10 пациентов группы применения альфакальцидола наблюдалось 16 переломов, у 25 пациентов группы приема витамина D — 35 переломов. Количество пациентов, у которых в течение 3 лет наблюдения развился по крайней

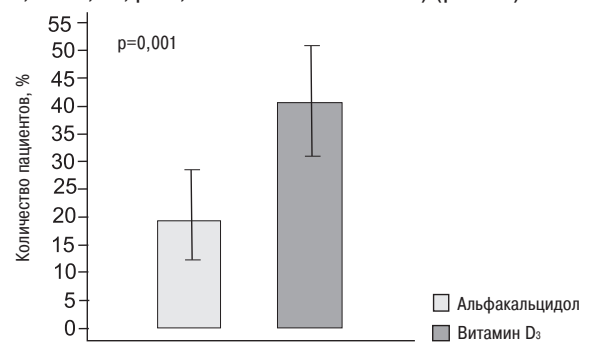
мере один новый перелом позвонка, составило 9,7% в группе альфакальцидола и 24,8% — в группе витамина D (снижение риска 0,61; 95% ДИ 0,24–0,81;  $p = 0,005$  и снижение риска 0,39; 95% ДИ 0,20–0,76;  $p = 0,005$  соответственно) (рис. 3).

Количество пациентов, у которых в течение 3 лет наблюдения развился по крайней мере один новый перелом непозвоночной локализации, составляло 14,6% в группе альфакальцидола и 24,8% в группе витамина D (снижение риска 0,41; 95% ДИ 0,06–0,68 и снижение риска 0,59; 95% ДИ 0,32–1,06 соответственно) ( $p = 0,081$ ). Различия не были статистически достоверными, даже в описательном смысле, что может быть связано с малым объемом групп.



**Рис. 3.** Кількість пацієнтів, у яких в течение 3 лет наблюдения развился по крайней мере один новый перелом позвонков (в виде «усов» представлен 95% ДИ)

К концу исследования количество новых переломов любого типа составило 32 у 20 пациентов группы применения альфакальцидола и 68 у 41 пациента группы приема витамина D. Количество пациентов, у которых в течение 3 лет наблюдения развился по крайней мере один новый перелом любого типа, составило 19,4% в группе альфакальцидола и 40,6% в группе витамина D (снижение риска 0,52; 95% ДИ 0,25–0,71;  $p = 0,001$  и снижение риска 0,48; 95% ДИ 0,20–0,75;  $p = 0,001$  соответственно) (рис. 4).



**Рис. 4.** Кількість пацієнтів, у яких в течение 3 лет наблюдения развился по крайней мере один новый перелом любой локализации (в виде «усов» представлен 95% ДИ)

### БОЛЬ В СПИНЕ

В течение 36 мес выраженность боли в спине уменьшилась в среднем на 1,7 балла в группе, получавшей альфакальцидол, и на 0,8 балла — в группе, получавшей витамин D (рис. 5). Этот эффект не был достоверным в группе витамина D. Что касается процента изменений относительно исходного уровня, то в тесте Манна — Уитни выявлено преимущество аль-



факальцидола над витамином D на 2-й и 3-й годы лечения (24-й месяц: значение критерия Манна — Уитни 0,7244; 95% ДИ 0,6523–0,7965;  $p < 0,001$ ; 36-й месяц: значение критерия Манна — Уитни 0,7395; 95% ДИ 0,6683–0,8108;  $p < 0,001$ ).

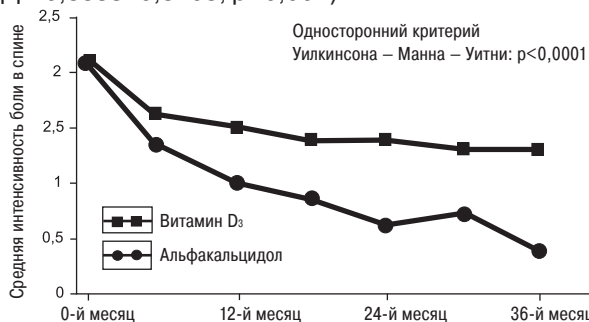


Рис. 5. Динамика изменений боли в спине относительно исходного уровня

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

В ходе исследования не выявлено значимых различий в частоте, типе и тяжести побочных эффектов у пациентов обеих групп (табл. 3). В целом все побочные эффекты были легкими или умеренными. Наиболее частым побочным эффектом был дискомфорт в эпигастральной области, который, по всей вероятности, был связан с приемом кальция. У 3 пациентов группы альфакальцидола и 2 пациентов группы витамина D развилась умеренная гиперкальциемия. Один пациент, получавший альфакальцидол, выбыл из исследования из-за гиперкальциемии (то есть из-за осложнения, развившегося в результате лечения). За все время исследования умерли 4 пациента (по 2 в каждой группе) от интеркуррентных заболеваний, по всей вероятности, не связанных с принимаемыми препаратами (2 пациента — инсульт, 1 — легочное сердце, 1 — астматический статус).

Прием обычного витамина D эффективен только у пациентов с его недостаточностью. Этим можно объяснить положительный эффект витамина D на МПКТ позвонков в течение первых 12 мес. Альфакальцидол является пролекарством D-гормона кальцитриола и представляет собой фармакологически активное антиостеопоротическое средство, которое работает независимо от количества витамина D в организме [14]. Аналоги D-гормона, такие как альфакальцидол и кальцитриол, эффективны при лечении ГИОП. Во всех клинических исследованиях, в которых эти средства назначали при ГИОП, выявлены повышение или стабилизация МПКТ по сравнению с контрольными группами.

Таблица 3

Побочные эффекты, зафиксированные в ходе исследования

Побочный эффект	Альфакальцидол (n=103)	Витамин D <sub>3</sub> (n=101)
Дискомфорт в эпигастральной области	15	14
Запор	5	6
Диарея	2	2
Тошнота	5	5
Головная боль	3	6
Артралгия	2	1
Гиперкальциурия	3	1
Гиперкальциемия	3	2
<b>Всего</b>	<b>38</b>	<b>37</b>

Ни по одному из осложнений между группами не выявлено достоверных различий.

В некоторых исследованиях, в которых назначали альфакальцидол для предотвращения ГИОП у лиц с различными заболеваниями, отмечено затормаживание развития остеопороза даже при очень высоких дозах ГК [8, 9]. Van Cleemput и соавторы изучали относительную эффективность альфакальцидола и этидроната у пациентов после трансплантации сердца, получавших лечение ГК и циклоспорином А. Они выявили более выраженное положительное влияние альфакальцидола на МПКТ в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра по сравнению с этидронатом. Кроме того, в группе этидроната наблюдалось большее количество переломов [7]. Последний результат, однако, должен интерпретироваться с осторожностью, поскольку в целом во время исследования зафиксировано малое количество переломов. Сходные данные были получены в одном из новых исследований у пациентов после трансплантации сердца или легких [11], включая тот факт, что применение кальцитриола достоверно уменьшало количество переломов позвонков.

Способность предотвращать остеопороз после трансплантации сердца была показана в однолетнем проспективном рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, в ходе которого сравнивали группы больных, получавших 0,5 мкг/сут кальцитриола или 10 мг/сут алендроната, с нерандомизированной и не получавшей лечение контрольной группой. В результате развился минимально выраженный остеопороз. Его тяжесть не различалась в обеих группах лечения, но была значительно меньше выражена, чем в контрольной группе [15].

Вышеприведенная информация свидетельствует о наличии множества данных в пользу того, что лечение аналогами D-гормона способно поддерживать костную массу, в том числе и у пациентов, принимавших ГК в очень высоких дозах. Этот факт был учтен в соответствующем руководстве Американского колледжа ревматологии [16] и подтвержден новым метаанализом [17].

В то время как имеется множество данных об эффективности альфакальцидола и кальцитриола в снижении частоты вертебральных и невертебральных переломов при остеопорозе, связанном с возрастом или менопаузой [17–21], данные о переломах при ГИОП в основном неинформативны и противоречивы вследствие относительно малого размера групп больных, формируемых в соответствующих исследованиях.

Наша работа является первым достаточно крупным исследованием, позволяющим статистически оценить влияние альфакальцидола не только на МПКТ, но и на риск развития переломов у пациентов с подтвержденным ГИОП. Полученные результаты подтверждают данные предыдущих исследований о том, что альфакальцидол способен значительно повышать МПКТ в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра по сравнению с контрольной группой. Этот факт представляет особый интерес, поскольку наша контрольная группа полу-

чала стандартную базовую терапию витамином D и кальцием. Лечение альфакальцидолом привело к достоверному снижению на 61% риска новых переломов позвонков и на 52% — риска всех новых переломов, вертебральных и невертебральных, по сравнению с терапией витамином D. У пациентов, получавших альфакальцидол, наблюдалось также 41% снижение риска развития новых невертебральных переломов, которое является клинически значимым, но недостоверным.

Преимущество альфакальцидола в отношении снижения частоты переломов позвонков нашло свое отражение в достоверно более выраженном уменьшении боли в спине на фоне приема данного препарата по сравнению с витамином D. Неясно, однако, связана ли положительная симптоматическая эффективность альфакальцидола только лишь со снижением частоты переломов позвонков или еще и со специфическим влиянием на мышечный метаболизм [22] и/или иммунную систему [3]. Доза витамина D, использованная в настоящем исследовании, — 1000 МЕ — является общепринятой стандартной дозой для лечения остеопороза. Однако может оказаться, что это количество было слишком малым, чтобы препарат мог полностью проявить свой антиостеопоротический потенциал. Правда, в одном из исследований ГИОП было показано, что витамин D неэффективен даже в таких высоких дозах, как 7000 МЕ/сут [12]. Особый интерес представляет вопрос о том, почему два лекарственных средства, действующих через один и тот же активный метаболит — D-гормон, так сильно отличаются по проявляемой ими антиостеопоротической активности.

В связи со сформулированным вопросом необходимо рассмотреть тот факт, что биоактивация природного витамина D требует 1 $\alpha$ -гидроксилирования. В отличие от предшествующего 25-гидроксилирования в печени, эта ферментативная активация является трудно регулируемым процессом, подобным таковому при метаболизме других стероидных гормонов. В то время как природный витамин D должен пройти через этот шаг ферментативской активации, преактивированные метаболиты альфакальцидол и кальцитриол уже гидроксилированы в 1 $\alpha$ -позиции. Результаты новых исследований показали, что ГК уменьшают количество рецепторов к D-гормону на эффекторных клетках, снижая фактически активность этого гормона. Отметим, что этот эффект может усиливаться при хронических воспалительных заболеваниях, когда в тканях-мишенях или плазме крови циркулируют высокие уровни провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$  и интерлейкины (IL) -1; -6; -12. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что TNF- $\alpha$  ингибирует почечную 1 $\alpha$ -гидроксилазу [23]. Это согласуется с клиническими данными о том, что воспалительные заболевания сопровождаются низкими плазменными уровнями кальцитриола [24, 25], тесно связанными с активностью болезни [24].

Хорошо известно, что перечисленные выше цитокины индуцируют резорбцию кости и препятствуют образованию кости. TNF- $\alpha$  усиливает апоптоз остеобластов, и D-гормон способен защищать клетки от TNF- $\alpha$ -индуцированной клеточной гибели. Этот эффект был продемонстрирован на животных с остеопенией, вызванной воспалением: данная модель имитировала остеопороз при ревматоидном артрите у людей [26]. Аналоги D-гормона обладают иммунорегулирующими свойствами, индуцируя цитокиновый гомеостаз, снижая количество Т-хелперов и увеличивая количество супрессорных клеток [1, 3]. В пилотных клинических исследованиях показано, что альфакальцидол снижает плазменные уровни TNF- $\alpha$ , IL-6 и увеличивает содержание в плазме крови IL-4 [5, 6]. В одном из исследований, оценивающих влияние альфакальцидола и обычного витамина D на костный метаболизм, функцию мышц, боль в суставах и уровни цитокинов, четко установлено, что первый из них значительно улучшает мышечную силу по сравнению с обычным витамином D [6].

При ГИОП риск развития переломов оказывается выше, чем можно предположить исходя из снижения МПКТ. Это связано с ранней деструкцией архитектуры трабекул, что ведет к снижению качества и прочности кости. В исследованиях на животных показано, что альфакальцидол увеличивает прочность кости более эффективно, чем обычный витамин D [27]. В заключение стоит отметить, что есть несколько возможных причин большей эффективности альфакальцидола при ГИОП по сравнению с витамином D. Наиболее важной среди них может быть большая доступность D-гормона для тканей-мишеней.

Учитывая относительно большое повышение МПКТ при терапии остеопороза бисфосфонатами, такими как алендронат и ризедронат, изменения МПКТ в нашем исследовании выглядят скорее малыми. С другой стороны, снижение частоты переломов значительно разнится между выделенными нами группами лечения, по крайней мере когда рассматриваются переломы позвонков или все зафиксированные переломы. Снижение риска перелома позвонков на 61%, наблюдаемое в группе альфакальцидола, соответствует результатам, выявляемым при лечении ГИОП бисфосфонатами [28, 29]. В этих исследованиях бисфосфонаты также сравнивали с комбинированной терапией витамином D и кальцием. Наблюдаемый парадокс — относительно малое повышение МПКТ и большее снижение частоты переломов — уже обсуждался при проведении исследования с ралоксифеном [30]. Статистический анализ, выполненный в рамках этого крупного исследования, посвященного постменопаузальному остеопорозу, показал, что изменения МПКТ лишь в 4% случаев были причиной снижения риска перелома позвонков. По-видимому, изменения МПКТ являются плохим предиктором частоты развития переломов при лечении ралоксифеном и альфакальцидолом. Для предупреждения переломов, особенно при ГИОП, более важны защита

от дальнейшей деструкции микроархитектуры трабекул путем регуляции повышенного костного remodelирования и резорбции и улучшение качества, а следовательно, и прочности кости.

## ВЫВОДЫ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что альфакальцидол (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) является эффективным средством для лечения ГИОП. Он был эффективнее витамина D в отношении прироста костной массы и снижения риска развития переломов. Противоречие «лечение альфакальцидолом (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) — большая стоимость» в ходе нашего исследования было разрешено: эффективность обычного витамина D определенно недостаточна для лечения ГИОП.

Бисфосфонаты очень эффективны в предотвращении снижения МПКТ и снижения риска развития переломов. Однако перорально принимаемые бисфосфонаты могут приводить к гастроинтестинальным осложнениям, особенно в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами. Долговременная эффективность и безопасность бисфосфонатов плохо изучены. Кроме того, лечение этими средствами намного дороже, чем альфакальцидолом. Аналоги D-гормона могут быть потенциальными кандидатами для комбинирования с бисфосфонатами или селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, такими как ралоксифен, поскольку в исследованиях на животных показано, что ключевые факторы ГИОП, например снижение качества кости, могут быть существенно улучшены при назначении данных комбинаций [31, 32].

Благодаря множеству положительных эффектов в костях, мышцах и иммунной системе, отличной переносимости, безопасности при длительном лечении, простому способу применения (что в своей совокупности приводит к длительному комплаенсу пациентов) и умеренной цене альфакальцидол (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) следует признать важной терапевтической альтернативой у больных с остеопорозом, индуцированным приемом ГК и воспалительным процессом.

**Список литературы находится в редакции  
Перевод А.В. Савустьяненко**

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛУ (АЛЬФА Д<sub>3</sub>-ТЕВА) ПОРІВНЯНО З ВІТАМІНОМ D ПРИ ЛІКУВАННІ ГЛЮКОКОРТИКОЇД-ІНДУКОВАНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

**J.D. Ringe, A. Dorst, H. Faber, E. Schacht,  
V.W. Rahlfs**

**Резюме.** Загально визнано, що застосування препаратів вітаміну D разом із кальцієм є ефективною профілактикою та першим кроком у лікуванні глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу (ГІОП). Мета цього дослідження — порівняння терапевтичної ефективності альфакальцидолу (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева), про-D-гормону і звичайного вітаміну D у пацієнтів

із підтвердженим ГІОП із наявністю переломів хребців і без них. У дослідження були включені пацієнти, які отримували тривалий курс лікування глюкокортикоїдами (ГК). Методом випадкового розподілу учасників дослідження віднесли або для отримання 1 мкг альфакальцидолу + 500 мг кальцію на добу (група А, n=103), або для прийому 1000 МО вітаміну D<sub>3</sub> + 500 мг кальцію (група Б, n=101). Ці дві групи у вихідних умовах не відрізнялися за віком, співвідношенням чоловіків і жінок, зростом і масою тіла, щоденною дозою ГК і тривалістю прийому препаратів цієї групи, частотою основних захворювань (хронічна обструктивна хвороба легень, ревматоїдний артрит, ревматична поліміалгія). У вихідних умовах мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) у поперековому відділі хребта становила -3,26 (група прийому альфакальцидолу) і -3,25 (група прийому вітаміну D<sub>3</sub>), у ділянці шийки стегна -2,81 і -2,84 відповідно (Т-значення); частота переломів хребців і переломів нехребетної локалізації не відрізнялася між групами. Упродовж нашого дослідження, що тривало 3 роки, виявлено, що в поперековому відділі хребта у групі А медіана підвищення МЩКТ становила 2,4%, тоді як у групі Б медіана зниження МЩКТ була 0,8% (p<0,0001). У шийці стегна в групі А спостерігалася більша медіана підвищення МЩКТ (1,2%), ніж у групі Б (0,8%) (p<0,006). Кількість пацієнтів, у яких упродовж 3 років спостереження розвинувся принаймні один новий перелом хребців, становила 9,7% у групі альфакальцидолу й 24,8% — у групі вітаміну D (зниження ризику 0,61; 95% ДІ 0,24–0,81; p=0,005). Кількість пацієнтів, у яких у ті ж строки розвинувся принаймні один перелом нехребетної локалізації, становила 15% у групі альфакальцидолу й 25% — у групі вітаміну D (зниження ризику 0,41; 95% ДІ 0,06–0,68; p=0,081). Кількість пацієнтів, у яких розвинувся хоча б один новий перелом будь-якої локалізації, становила 19,4% у групі альфакальцидолу й 40,65% — у групі вітаміну D (зниження ризику 0,52; 95% ДІ 0,25–0,71; p=0,001). Відповідно до частот переломів, що спостерігаються, у групі пацієнтів, які приймали альфакальцидол, було відмічено значно більше зниження інтенсивності болю у спині, ніж у групі застосування звичайного вітаміну D (p<0,0001). Загалом побічні ефекти, що розвинулися в обох групах, мали легкий перебіг. Виняток становили 3 хворі групи альфакальцидолу та 2 — групи прийому вітаміну D, у яких розвинулася помірна гіперкальціємія. З огляду на результати дослідження ми дійшли висновку, що комбінація альфакальцидолу (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) й кальцію набагато перевищує за ефективністю комбінацію звичайного вітаміну D й кальцію в лікуванні глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу.

**Ключові слова:** альфакальцидол, глюкокортикоїди, остеопороз.