

**Е. Шахт<sup>1</sup>**  
**Ф. Ричи<sup>2</sup>**  
**Ж.-И. Реджинстер<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Отделение ревматологии и реабилитации, университетской клиники Балгриаст, Цюрих, Швейцария

<sup>2</sup>Льежский университет, факультет медицины, общественного здравоохранения, эпидемиологии и медицинской экономики, Сарт-Тильман, Бельгия

#### Ключевые слова:

альфакальцидол, возрастной остеопороз, воспалительный или глюкокортикоидный остеопороз, падения, переломы.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА (АЛЬФА Д<sub>3</sub>-ТЕВА) ОТНОСИТЕЛЬНО ПРОЧНОСТИ КОСТЕЙ, МЫШЕЧНОГО ОБМЕНА И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ И ПАДЕНИЙ\*

**Резюме.** Стойкий остеопороз у пациентов пожилого возраста характеризуется дегенеративной перестройкой костной ткани, обусловленной дефицитом половых гормонов и соматопаузой, а также дефицитом витамина D и угасанием синтеза D-гормона (кальцитриол; 1,25 (OH)<sub>2</sub>D) в почках и костях. Также сказывается отсутствие рецепторов или сродства рецепторов D-гормона в органах-мишенях. Параллельно снижению прочности костей происходит ослабление мышечной силы, а также нарастающие нарушения равновесия и повышение риска «естественных», не связанных с обмороком, локомоторных падений. При терапии альфакальцидолом (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) D-гормон поступает в организм в обход естественной регуляции, за счет более высоких концентраций гормона в целевых тканях, чем при приеме обычного витамина D. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* дают все больше доказательств способности аналогов D-гормона нормализовать уровень паратиреоидного гормона повышать количество и активность остеобластов, снижать активность остеокластов и, как следствие, нормализовать «высший костный обмен» у пациентов пожилого возраста с остеопорозом («суперсвязывание»). Кроме того, доказано, что аналоги D-гормона могут у пациентов пожилого возраста с дефицитом D-гормона увеличивать мышечную силу и преодолеваемое ходьбой расстояние. Кроме известного влияния на частоту переломов позвоночника, новые клинические данные подтверждают способность аналогов D-гормона снижать частоту периферических переломов за счет уменьшения количества падений. Более глубокое понимание патогенеза глюкокортикоидного остеопороза и вызванных им нарушений кальциевого гомеостаза, а также фармакологической эффективности альфакальцидола (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева), связанных с подобным ятрогенным остеопорозом, позволяет лучше узнать клиническую эффективность указанного препарата при этой наиболее часто отмечаемой форме вторичного остеопороза. Благодаря недавно открытым иммуномодулирующим свойствам альфакальцидола (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) он может занять нишу в терапии остеопороза, вызванного хроническими воспалительными заболеваниями или пересадкой органов. Альфакальцидол (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) обладает разносторонними эффектами, среди которых широко известная способность предупреждать остеопороз и противопереломная эффективность при постменопаузальном остеопорозе. Эта доказанная эффективность связана с улучшением регенерации кости и, как следствие, с повышением ее прочности. Механизм действия альфакальцидола (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) на мышечную силу, которая снижает риск падений, абсолютно отличает эту терапию от всех других противоостеопорозных препаратов, ни один из которых не продемонстрировал влияния на частоту падений.

\*По материалам публикации: Schacht E., Richey F., Reginster J.-Y. (2005) The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. *J. Musculoskelet Neuronal Interact.*, 5(3): 273–284.

Профессор Reginster представляет отделение общественного здравоохранения, эпидемиологии и медицинской экономики Льежского университета, Льеж, Бельгия. Доктор Richey также представляет отделение общественного здравоохранения, эпидемиологии и медицинской экономики Льежского университета, Льеж, Бельгия. Д-р Schacht является консультантом «TEVA Pharmaceutical Industries LTD», Иерусалим, Израиль, и консультантом «GRY-Pharma GmbH», Киршцартен, Германия.

Автор, принимающий корреспонденцию: профессор Jean-Yves Reginster, Льежский университет, факультет медицины, общественного здравоохранения, эпидемиологии и медицинской экономики, Сарт-Тильман, Бельгия. E-mail: jyreginster@ulg.ac.be

**ПРЕДИСЛОВИЕ**

Увеличение продолжительности жизни является достижением современной эры, но вместе с тем, все больше возрастает нагрузка на систему здравоохранения со стороны неизбежно повышающейся частоты возрастных заболеваний. Важным представителем этой группы заболеваний является остеопороз. Однако у людей пожилого возраста основной предпосылкой переломов, особенно шейки бедра, является неустойчивость и падения, которые обуславливаются множеством патогенетических механизмов, связанных как с процессом старения, так и с различными фармакологическими терапиями.

Переломы, особенно шейки бедра, крайне важная и приобретающая все более угрожающие размеры проблема, связанная с повышением заболеваемости и смертности, а также с нагрузкой как на членов семьи больного, так и на мировую систему здравоохранения в целом. Страх перелома шейки бедра, риск которого возрастает с возрастом, все чаще посещает людей пожилого возраста, ведь это обычно сопряжено с утратой физической подвижности и независимости как личности, и это обоснованный страх [1]. Одним из вызовов современной медицинской исследовательской науки является поиск способов преломить тенденцию к повышению риска падений и переломов шейки бедра.

**ПЕРВИЧНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

Остеопороз и связанная с ним опасность переломов является разносторонним заболеванием, характеризующимся снижением минеральной плотности кости (МПК), ослаблением прочности костей и нервно-мышечным дефицитом, что повышает риск падений. Хотя наиболее важной детерминантой хрупкости костей чаще всего считают костную массу, это лишь один из фрагментов общего наблюдаемого риска переломов. Клинические исследования продемонстрировали, что снижение прочности кости после перенесенного перелома является более значимым предвестником переломов в будущем, чем снижение костной массы. Возрастное снижение прочности кости выражено сильнее, чем снижение костной массы. Костная трабекула истончается и, как доказано, разрыв трабекулярной сеточки является основной причиной перфорации горизонтальных несущих перекладин [2]. Прочность кости определяет совокупность факторов костного обмена, костной массы, размера кости, толщины кортикального слоя, трабекулярной архитектуры, накопления микротрещин, минерализации, качества материала и жизнеспособности остеоцитов.

На основе комплекса «мышца — кость» отмечается положительная корреляция между нервно-мышечным дефицитом и МПК. Вместе со снижением прочности кости происходит ослабление мышечной силы и производительности (саркопения), нервно-мышечный дефицит, ухудшение ста-

бильности при ходьбе и в положении стоя. Эти нарушения вместе с замедлением реакции сопровождаются повышением вероятности естественного, несинкопального (не связанного с потерей сознания) локомоторного падения при отсутствующих или минимальных внешних ограничениях нормальной ежедневной активности. Изменение типа падения, то есть на бок, а не вперед, и, следовательно, прямое ударное воздействие на головку бедра вместе с истончением внешнего покрова мягких тканей объясняет стремительное возрастание частоты переломов у людей пожилого возраста старше 75 лет [3].

Кроме описанных факторов, также имеют значение недостаточное питание, сопутствующая заболеваемость и фармакологическая поддержка, особенно препаратами с негативным влиянием на нервно-мышечную координацию. Среди внешних скелетных факторов — нарушения зрения и когнитивной функции. Пациентов с высоким риском падения следует наблюдать по отдельному набору множественных специфических факторов риска падения.

Перелом позвоночника возникает спонтанно и является чисто остеопорозным переломом. В случае непозвоночных переломов остеопороз сам по себе не является непосредственной их причиной, хотя и определяется как один из важных факторов риска. Экспоненциальное возрастание частоты переломов шейки бедра сильно связано с возрастным сочетанием усиления склонности к падению со специфическим механизмом падения и снижением прочности кости.

В свете вышесказанного необходимо расширить традиционные диагностические процедуры остеопороза добавлением оценки риска падения. Лишь в этом случае можно выявить реальный риск падения. Необходимо исследовать следующие независимые факторы риска локомоторного падения: мышечная сила и прочность нижних конечностей, поструральная компетенция/боковое равновесие, ухудшение зрения, прием нескольких (>4) фармакологических препаратов или представителей определенных групп препаратов, повышающих риск падения или ухудшающих когнитивную функцию [3]. Мышечную функцию и равновесие (которые по результатам независимой оценки коррелировали с риском падений) можно измерять соответственно тестом вставания со стула и «тандемными маневрами» [4, 5].

Поскольку структурные изменения необратимы, трудно достичь повышения прочности кости терапевтическими мерами. Поэтому основное внимание следует уделять профилактике. Также для предупреждения возрастания риска падений и, соответственно, переломов, очень важны оценка риска падений и соответствующие меры по восстановлению мышечной силы и нервно-мышечной координации.

**ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛОМ (АЛЬФА Д<sub>3</sub>-ТЕВА)**

В интересах получения в будущем оптимальной специализированной терапии представляется важ-

ным отделить переломы чисто остеопоротические от связанных с падением. Можно считать верным лозунг «не падай — не будет переломов». Поэтому разносторонние программы по предупреждению остеопоротических переломов должны быть нацелены не только на увеличение костной массы, но и на оказание достоверного влияния на все прочие детерминанты риска перелома.

Стойкий остеопороз у пациентов пожилого возраста обоих полов характеризуется не только дегенеративной перестройкой костной ткани, обусловленной дефицитом половых гормонов и соматопаузой (дефицит инсулиноподобного фактора роста (ИФР)-1), но и дефицитом витамина D, а также угасанием синтеза D-гормона в почках и костях. Также сказывается отсутствие рецепторов или сродства рецепторов D-гормона (VDR) в органах-мишенях. В принципе, возрастная саркопения является следствием снижения количества быстросокращающихся волокон II типа, что обусловлено снижением ИФР-1 и возрастанием уровня цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ)-6 и фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ . Возрастание ИЛ-6 и снижение ИФР-1 являются синергическими факторами функциональной недееспособности [56, 67]. Существенное повышение уровня ФНО- $\alpha$  в мышечных клетках людей пожилого возраста является интересной темой для будущих исследований [6]. Снижение D-гормона и повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) также может играть роль в этом процессе, поскольку слабость проксимальных мышц является хорошо известным клиническим признаком гиперпаратиреоза и нарушения обмена витамина D при диабете, хронических воспалительных заболеваниях и почечной недостаточности (клиренс креатинина (КлКр) <65 мл/мин). VDR выявляется в скелетных мышцах и нервных клетках. Недавно было доказано, что у мышей с удаленным геном VDR отсутствие VDR вызывало мышечные нарушения независимо от вторичных обменных нарушений (в частности, от гипокальциемии или гиперпаратиреоза), а экзогенный D-гормон восстанавливал нарушения в VDR-положительных миобластных клетках и был необходимым условием оптимальной дифференциации мышечных клеток [57].

В печати продолжается обсуждение индивидуальной и изменчивой эффективности природного витамина D по сравнению с аналогами D-гормона при остеопорозе. Эффекты витамина D и кальция бесспорно доказаны у пациентов с дефицитом этого витамина, но свидетельства эффективности лечения этим витамином при его избыточности в организме достаточно малочисленны. Сегодня пищевые добавки с обычным витамином D не считаются фармакологической терапией, а лишь дополнением рациона. Вследствие наличия в почках обратной регуляции на конечном этапе активации преобразования 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в активный гормон 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол или D-гормон), пищевые добавки витамина D лишь до определенной степени могут повышать уровень D-гормона [7, 8]. Это свидетельствует о том, что у па-

циентов с нормальным уровнем витамина D в организме терапевтические эффекты в отношении костей, мышц и других целевых органов с большей вероятностью обеспечат аналоги D-гормона. У лиц с дефицитом D-гормона (торможение 1 $\alpha$ -гидроксилазы в почках), то есть у людей пожилого возраста, у пациентов с ослабленной функцией почек, нефропатией, гипертензией или с хроническими воспалительными заболеваниями (например с ревматоидным артритом, гранулематозной болезнью, хронической обструктивной болезнью легких), сахарным диабетом I типа, атеросклерозом или сердечной недостаточностью очень высока вероятность резистентности к лечению обычным витамином D. Аналогичная ситуация и у пациентов с отсутствием или недостаточностью рецепторов или низкого сродства рецепторов D-гормона (дефицит VDR) в целевых органах, например в желудочно-кишечном тракте, костях, мышцах в связи с преклонным возрастом или терапией глюкокортикоидами (ГК) [7, 8]. Альфакальцидол активируется в печени и других целевых органах (в частности в костях) и является так называемым пролекарством D-гормона. Дефицит D-гормона можно устранять в обход естественной системы регуляции организма в почках [7, 8]. Вследствие прямого связывания D-гормона с рецепторами целевых органов опасные уровни этого гормона в сыворотке крови обычно не достигаются. Это одно из объяснений наблюдаемой в клинических испытаниях D-гормона низкой частоты гиперкальциемии. Вызванная дефицитом VDR резистентность к витамину D также может корректироваться применением аналогов D-гормона за счет влияния на экспрессию и активацию VDR [9].

Альфакальцидол стимулирует активное всасывание кальция и фосфата, что улучшает минерализацию скелета и способствует нормализации нервно-мышечного функционирования. D-гормон также является наиболее важным эндокринным регулятором ПТГ. Аналоги D-гормона за счет стимуляции всасывания кальция косвенно подавляют ПТГ, уровень которого обычно повышен у пациентов пожилого возраста. Также D-гормон прямо подавляет ПТГ ингибированием пролиферации паращитовидной железы за счет как стимуляции апоптоза, так и ослабления синтеза и выделения ПТГ. Важным также является ослабление эффектов ПТГ на кость. Вместе с тем D-гормон ослабляет выделение провоспалительных цитокинов, уровень которых частично повышен у лиц пожилого возраста, и которые являются факторами активации остеокластов, резорбции костной массы и мышечного истощения [6, 10, 66, 72]. Пока неясно, насколько ослабление иммунной системы вследствие повышенного уровня провоспалительных цитокинов и снижения уровня клеточных супрессоров, связано с возрастным остеопорозом и мышечной слабостью, однако хорошо известен положительный эффект альфакальцидола на регуляцию цитокинового гомеостаза и возрастание уровня супрессорных клеток [18, 37–43].

D-гормон тормозит 1 $\alpha$ -гидроксилазу и стимулирует 24-гидроксилазу, что приводит к усилению образования 24,25(OH)<sub>2</sub>D. Это соединение является



метаболизмом, имеющим важное значение для заживления микропереломов и образования костной мозоли, и это способствует повышению прочности костей [73]. Получены первые свидетельства анаболического эффекта этого соединения в отношении скелета [11, 12, 74, 75]. D-гормон усиливает синтез трансформирующего фактора роста (ТФР)- $\beta$  и ИФР-2, а также увеличивает количество рецепторов ИФР-1. Эти эффекты стимулируют пролиферацию и дифференциацию остеобластов. Другими причинами влияния на прочность костной ткани являются выявляемое в условиях *in vitro* и *in vivo* усиление синтеза коллагена I типа и матриксных белков (например остеокальцина и остеооптина), которые важны для минерализации, функционирования и метаболизма костной ткани [9, 10].

В модели остеопороза на крысах с удаленными яичниками гистоморфометрические и биохимические данные показали, что пероральное введение альфакальцидола вызывало дозозависимое подавление остеокластической резорбции кости, в противовес хорошо известной *in vitro* «стимуляции». Прямое подавление костной резорбции аналогами D-гормона (то есть не опосредствованное через снижение ПТГ), объясняет новые данные о способности альфакальцидола ингибировать *in vivo* остеокластогенез, уменьшая пул предшественников остеокластов в костном мозгу [54, 76]. В отличие от таких типичных ингибиторов костной резорбции, как эстрогены и бисфосфонаты, альфакальцидол не подавляет, а скорее стимулирует формирование кости, то есть альфакальцидолу, возможно, удастся совместить эти два процесса [11]. A. Shiraiishi и соавторы проанализировали механическую прочность костей у 8-месячных крыс с удаленными яичниками при помощи трехточечного испытания бедра на изгиб и испытания на сжатие образцов тела позвонка. В этом исследовании альфакальцидол повышал МПК и прочность костей более эффективно, чем обычный витамин D, обеспечивая при этом сравнимое влияние на всасывание кальция [12]. Эти благоприятные результаты альфакальцидола на костную микроструктуру подтверждались результатами микро-КТ-сканирования [13]. Также продемонстрировано, что у крыс с удаленной паразитовидной железой под постоянным вливанием ПТГ альфакальцидол оказывал прямое анаболическое действие на костную массу и прочность, независимо от всасывания кальция и подавления ПТГ [76].

Поэтому аналоги D-гормона являются наиболее многообещающими кандидатами для фармакологических вмешательств с позитивным влиянием на мышечную функцию, постуральную устойчивость и предупреждение падений. D-гормон регулирует кальциевый метаболизм в мышцах, а также контролирует сокращение и расслабление мышц [58]. Неудивительно, что недавно VDR выявлены в клетках скелетных мышц [14]. С преклонным возрастом связано достоверное снижение экспрессии VDR в тканях скелетных мышц человека [59]. Это наблюдение позволяет предположить, что возрастное ослабление мышечной силы и функции, а так-

же, соответственно, повышенная склонность к падениям, частично могут объясняться уменьшением числа VDR или же сродства к ним, а также снижением уровня D-гормона в сыворотке крови. Собственно говоря, в пожилом возрасте налицо положительная корреляция между мышечной силой/функцией и уровнями D-гормона в сыворотке крови [15, 60]. Как показывают современные клинические наблюдения, альфакальцидол улучшает мышечную функцию. Гистохимическая классификация состава волокон на основе мышечной биопсии показала, что лечение пациентов с остеопорозом альфакальцидом в дозе 1 мкг/сут на протяжении 3–6 мес сопровождалось увеличением относительного количества быстросокращающихся волокон IIA типа и параллельным уменьшением числа быстросокращающихся волокон IIB типа. При этом также увеличивалась площадь поперечного сечения быстросокращающихся волокон IIA типа [16]. После указанного лечения отмечалось достоверное увеличение скорости одевания пациентов [16]. На протяжении всего исследования концентрация кальцидола (25(OH)D) в сыворотке крови оставалась постоянной. После 6 мес лечения женщин пожилого возраста с дефицитом D-гормона альфакальцидол достоверно увеличивал мышечную силу (сила изометрического растяжения колена) и функциональных возможностей (расстояние, преодолеваемое пешком за 2 мин) [17]. У пациентов с ревматоидным артритом, остеопенией и нормальным уровнем витамина D (49–59 нмоль/л) применение альфакальцидола в дозе 1 мкг/сут обеспечивало достоверное (60%) увеличение мышечной силы по сравнению с 18% возрастания у пациентов, получавших суточные дозы 1000 МЕ обычного витамина D [18].

В табл. 1 приведено обоснование лечения саркопении альфакальцидом в преклонном возрасте. Исходя из описанных в экспериментальных исследованиях фармакологических эффектов, ключевым вопросом проспективных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований стало изучение снижения частоты падений и переломов под влиянием применения альфакальцидола.

Таблица 1

**Обоснование лечения саркопении в преклонном возрасте аналогами D-гормона (альфакальцидом)\***

- Мышечные и нервные клетки имеют VDR
- С возрастом количество VDR в мышечных клетках уменьшается
- У мышей с удаленным геном VDR вследствие нарушения дифференциации мышечных клеток образовывались мышечные волокна недостаточного размера
- D-гормон устранял эти нарушения в миобластных клетках
- Лечение альфакальцидом людей пожилого возраста увеличивало долю быстросокращающихся мышечных волокон II типа
- D-гормон регулировал кальциевый метаболизм в мышцах (контроль сокращения и расслабления мышц)

\*Bischoff-Ferrari H.A. et al. (2004) Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J. Bone Miner. Res.*, 19: 265–269.

Endo I. et al. (2003) Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology*, 144: 5138–5144.

Boland R. (1986) Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr. Rev.*, 7: 434–448.

В проспективном исследовании с участием 489 женщин с остеопорозом в возрасте 65–77 лет с нормальным уровнем кальцидола в сыворотке крови ( $25(\text{ОН})\text{D} = 77,5$  нмоль/л) участницы были рандомизированы на группы лечения по двойному слепому протоколу плацебо кальцитриолом 0,25 мкг 2 раза в сутки, конъюгированным лошадиным эстрогеном (КЛЭ) 0,625 мг/сут (эстроген- или гормонально-заместительная терапия — ЭЗТ или ГЗТ) и комбинацией КЛЭ с кальцитриолом [19]. В группе плацебо суммарное количество падений и переломов составляло 63%, в группе эстрогена — 56%, в группе комбинированного эстрогена — 56% и в группе кальцитриола — 48%, при высокой достоверности ( $p < 0,001$ ) уменьшения количества падений в группе лечения D-гормоном. Трехлетняя частота падений в группе плацебо составляла 0,43, в группе ЭЗТ/ГЗТ — 0,39, в группе комбинационного лечения — 0,35 и в группе кальцитриола — 0,29 (достоверное снижение с  $p < 0,001$ ). В группе кальцитриола отмечали достоверное снижение связанных с падениями переломов по сравнению с другими группами [20].

В Швеции 378 женщин ( $n=191$ ) и мужчин ( $n=187$ ) из домов престарелых, средний возраст — 75 лет, были рандомизированы на группы лечения по двойной слепой схеме альфакальцидолом 1 мкг/сут или плацебо на протяжении 9 мес. Падения и прием пищевых добавок кальция оценивались при помощи анкет. Исходные уровни кальцидола и кальцитриола в сыворотке крови были в норме. По сравнению с группой плацебо лечение альфакальцидолом обеспечивало достоверное уменьшение как количества упавших (отношение шансов [ОШ] 0,45; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,21–0,97;  $p=0,04$ ), так и количества падений (ОШ 0,46, 95% ДИ 0,22–0,99;  $p=0,045$ ) участников с общим пищевым потреблением кальция более 500 мг [21].

Почечная недостаточность ухудшает активацию D-гормона. L. Dukas и соавторы по результатам многомерных контролируемых данных у женщин пожилого возраста и мужчин старше 70 лет установили, что КлКр  $< 65$  мл/мин достоверно коррелирует с уровнем D-гормона в сыворотке крови и связан с четырехкратным достоверным повышением риска падений по сравнению с участниками с нормальным КлКр [61]. В результате 36-недельного лечения альфакальцидолом (1 мкг/сут) у проживающих в домах престарелых мужчин и женщин пожилого возраста с КлКр  $< 65$  мл/мин снижалось связанное с почечной недостаточностью повышение риска падений на 71% [61].

Опубликованный метаанализ влияния витамина D на падения включал подгрупповой анализ для разделения по величине эффектов обычного витамина D и аналогов D-гормона [62]. Для трех исследований, в которых холекальциферол принимали 613 участников, скорректированное ОШ падений составляло 0,83 (95% ДИ 0,65–1,06). Уменьшение количества упавших среди 626 пациентов, лечившихся в двух исследованиях аналогами D-гормона, было статистически достоверным (ОШ 0,71, 95% ДИ 0,55–0,92). Следует отметить, что у большинства участников групп, применявших обычный ви-

тамин D, выявлен дефицит этого витамина, а у пациентов групп D-гормона был нормальный уровень витамина D в сыворотке крови.

В общем альфакальцидол обеспечивает достоверное снижение частоты непозвонковых переломов [33]. У пациентов после инсульта частота переломов бедра снижалась уже после 6 мес лечения альфакальцидолом в дозе 1 мкг/сут [22]; у пациентов пожилого возраста с болезнью Паркинсона [23] аналогичный эффект наступал после 18 мес лечения альфакальцидолом 1 мкг/сут. Также снижалась частота переломов бедра, особенно у пациентов с высоким риском падений. Как свидетельствуют результаты клинических испытаний, ралоксифен, бисфосфонаты (алендроновая кислота, ризедроновая кислота) и эстрогены не обеспечивают выраженного проявления подобной эффективности снижения частоты падений [24, 25]. Это подтверждает двойную эффективность действия аналогов D-гормона на кости и мышцы, обеспечивающую снижение частоты падений и связанных с остеопорозом переломов.

Особенно следует подчеркнуть, что положительные эффекты альфакальцидола и кальцитриола на мышечные волокна II типа, на повседневную активность людей пожилого возраста, мышечную силу пациентов с ревматоидным артритом и особенно на частоту падений пожилых людей не были связаны с коррекцией возрастного дефицита витамина D, поскольку большинство пациентов, принимавших участие в ряде исследований, имели нормальный исходный уровень витамина D в сыворотке крови. Применение аналогов D-гормона в качестве фармакологической терапии обеспечивает возрастание уровня или активности D-гормона в целевых органах, мышцах и нервах.

Кроме основных задач фармакологического лечения (уменьшение количества падений и повышение прочности костей) авторы наблюдали адекватные физические нагрузки. Возрастное угасание локомоторной и вестибулярной функций можно отдалить тренировкой равновесия, мышц и походки. Подтверждена эффективность программ тренировок равновесия и Тайцзы в отношении снижения частоты падений [26]. Также следует свести к необходимому минимуму применение влияющих на частоту падений препаратов, в частности нейролептиков, бензодиазепинов, трициклических антидепрессантов и ГК. Для лиц с высоким риском падения следует использовать защиту бедра.

Аналоги D-гормона подтвердили активность относительно повышения МПК и снижения позвонковых и непозвонковых переломов в нескольких проспективных, рандомизированных, большей частью плацебо-контролируемых исследованиях [22, 23, 27–29] и в одном эпидемиологическом проспективном когортном исследовании [30]. Недавно опубликованный метаанализ, проведенный двумя независимыми исследовательскими группами из США («Методологическая группа по остеопорозу») и Канады («Консультативная группа исследования остеопороза»), показал явные преимущества эффективности «гидроксиллированного витами-

на D» (альфакальцидол, кальцитриол) по сравнению с обычным витамином D [31]. Аналоги D-гормона показали более выраженное влияние на МПК, чем обычный витамин D. Отличия между группами были статистически достоверными как по общему массиву данных ( $p < 0,03$ ), так и в объединенной группе ( $p < 0,01$ ) по окончанию последнего года лечения. Прямые и косвенные данные свидетельствуют, что аналоги D-гормона способны предупреждать переломы позвонков (OR=0,64; 95% ДИ 0,44–0,92) в большей степени, чем лечение обычным витамином D [31, 63, 68].

Снижение риска перелома позвоночника при применении аналогов D-гормона примерно такое же, как у бисфосфонатов или ралоксифена. Как гласит вывод этого метаанализа, численность множества «намерение лечить» (NNT), то есть количество пациентов, которых необходимо было лечить на протяжении 2 лет для предупреждения 1 перелома позвоночника, не отличалась при применении аналогов D-гормона (NNT=94) по сравнению с другими противоостеопорозными препаратами, например ризедроновой кислотой (NNT=96), алендроновой кислотой (NNT=72) или ралоксифеном (NNT=99) [32].

Второй метаанализ подтвердил эффекты в отношении костной массы и, что особенно важно, снижения риска перелома позвонков при применении аналогов D-гормона (OR=0,53; 95% ДИ 0,47–0,60) [33]. В этом метаанализе доказано снижение риска непозвонковых переломов (OR=0,34; 95% ДИ 0,16–0,71). То, что два независимых метаанализа показали примерно одинаковые результаты, является очень сильным дополнительным доводом в пользу эффективности аналогов D-гормона в отношении снижения частоты переломов позвоночника.

Еще в одном недавнем сравнительном метаанализе F. Richy и соавторы подтвердили, что аналоги D-гормона обеспечивали более высокую эффективность предупреждения уменьшения костной массы и частоты позвонковых/непозвонковых переломов по сравнению с обычным витамином D при постменопаузальном остеопорозе [63].

Большая часть данных продемонстрировала эффективность D-гормона в отношении остеопороза, предупреждения падений и переломов при возрастном или постменопаузальном остеопорозе и это при крайне низкой частоте побочных действий. В этом отношении в исследовании постмаркетингового наблюдения 13 550 пациентов с остеопорозом выявили частоту побочных эффектов 1,1%, в том числе лишь 0,22% пациентов с гиперкальциемией без камней в почках [77]. Гиперкальциемию можно полностью предупредить контролем уровня кальция в сыворотке крови вначале и после 3–6 мес лечения.

В будущем следует ввести четкое разграничение между применением пищевых добавок кальция и обычного витамина D у людей старческого (>75 лет) возраста с дефицитом витамина D и фармакологической терапией пациентов со стойким остеопорозом аналогами витамина D, независимо от дефицитного статуса по витамину D [64] (табл. 2 и 3).

Таблица 2

Что лучше — обычный витамин D или «активные» аналоги D-гормона (альфакальцидол)?\*

<b>Обычный витамин D</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пищевая добавка</li> <li>• Эффективен только для пациентов с дефицитом витамина D (<math>25(\text{OH})\text{D} &lt; 30</math> нмоль/л или <math>&lt; 12</math> нг/мл)</li> <li>• Вследствие естественной ограничивающей регуляции в почках у пациентов без дефицита витамина D невозможно дальнейшее возрастание <math>1,25(\text{OH})_2\text{D}</math> (кальцитриол, D-гормон)</li> <li>• Пациенты с количественным или качественным дефицитом D-гормона (ингибирование 1<math>\alpha</math>-гидроксилазы) или рецепторов D-гормона (VDR) невосприимчивы к лечению простым витамином D</li> </ul>
<b>Альфакальцидол</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фармакологический препарат (неактивен при почечной дисфункции)</li> <li>• Является пролекарством кальцитриола (D-гормона), который активируется в печени и в костях</li> <li>• Повышает уровни D-гормона в целевых органах (но не в сыворотке крови) как при дефиците, так и при нормальных запасах витамина D</li> <li>• Возрастание D-гормона повышает ПТГ, нормализует регенерацию костей, повышает их прочность и нервно-мышечную координацию, а также уменьшает количество падений и переломов</li> <li>• Дефицит D-гормона удается устранять в обход естественной регуляции в почках</li> <li>• При невосприимчивости к витамину D удается эффективно нормализовать дефицит VDR и стимулировать VDR в различных целевых органах</li> </ul>

\*Ringe J.D., Schacht E. (2004) Prevention and therapy of osteoporosis: the respective roles of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol. Int.*, 24: 189–197.

Таблица 3

Гипотеза. Синдром низкого уровня D-гормона и падения/переломы

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Люди пожилого возраста с КлКр <math>&lt; 65</math> мл/мин и пониженным VDR в мышцах</li> <li>• Хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, гранулематозная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких) с повышенным уровнем цитокинов на терапии ГК (VDR)</li> <li>• Пациенты после пересадки органов с низким КлКр (циклоsporин A) и повышенными уровнями цитокинов</li> <li>• Диабет и сердечная недостаточность с повышенными уровнями цитокинов и низким КлКр</li> </ul>
Альфакальцидол ослабляет связанное с синдромом низкого D-гормона повышение риска падений и переломов

**ОСТЕОПОРОЗ, ВЫЗВАННЫЙ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ ИЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРОЦЕССАМИ**

ГК широко применяются в клинической практике и крайне важны для лечения многих хронических заболеваний. Несмотря на их неоспоримые терапевтические преимущества, долговременное лечение ГК часто сопряжено с настолько тяжелыми побочными эффектами, что обусловленная ими заболеваемость может быть сравнимой с показателями исходного заболевания. Одним из таких побочных эффектов является остеопороз, который, как известно, развивается не только вследствие хронического перорального применения ГК, но и как результат неблагоприятного воздействия основного заболевания на костный обмен. Потеря костной массы максимальна в первые месяцы терапии, и среди пациентов на длительном подобном лечении связанная с ГК-остеопорозом (ГКОП) частота переломов оценивается величиной 30–50%. Столь высокий показатель частоты переломов нельзя объяснить только соответствующим снижением МПК. Поэтому предполагают, что резкое уси-



ление ломкости костей также связано с ранним негативным влиянием на прочность костей.

Хорошо известно, что ГК влияют на костную массу посредством нескольких механизмов. Патологическое влияние ГК на кость и кальциевый гомеостаз включает ослабление всасывания кальция в кишечнике, усиление выделения кальция почками, ослабление функции остеобластов, стимуляцию апоптоза остеоцитов, усиление остеобластной резорбции кости и миопатии. Кроме того, ГК подавляют полезные эффекты половых гормонов и гормонов роста на кость. Недавно выявлено ингибирование экспрессии VDR [34]. Общеизвестно, что при воспалительных заболеваниях провоспалительные цитокины (в частности ИЛ-1, -6, -12 и ФНО- $\alpha$ ) вызывают резорбцию костной ткани. Однако получены данные о том, что такие цитокины, как ФНО- $\alpha$  также влияют на формирование кости. Сегодня недооценивают усиление мышечной слабости и повышения частоты падений под влиянием ГК и цитокинов [6, 52]. Применение ГК в высоких дозах обуславливает снижение экспрессии ИФР-1 и -2, что может вызывать атрофию мышц диафрагмы [65]. ФНО- $\alpha$  и другие цитокины, например ИЛ-1 и -6, вызывают протеолиз мышц и вовлечены в процесс мышечного истощения [66]. ГК и цитокины непосредственно влияют на сигнальный путь ИФР-1 [67]. Последние работы в этом направлении показали при применении ГК перерегуляцию мио-статина, являющегося отрицательным регулятором мышечной массы [69]. Для выбора стратегий профилактики и лечения очень важно учитывать те обстоятельства, что частота падений и непозвоноковых переломов резко возрастает в первые 3 мес лечения и быстро возвращается к исходному уровню после отмены пероральных ГК [52].

### ОБОСНОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛОМ (АЛЬФА Д<sub>3</sub>-ТЕВА)

Последние данные показывают, что неблагоприятное фармакологическое влияние ГК на кости или мышцы может купироваться аналогами D-гормона [10]. Экспериментальные данные позволяют предположить, что ФНО- $\alpha$  ингибирует почечную 1 $\alpha$ -гидроксилазу и, следовательно, активацию витамина D в целевых органах [35]. Это согласуется с клиническими выводами о том, что воспалительные заболевания связаны с зависимым от активности болезни снижением уровня D-гормона в сыворотке крови [36]. Подобный дефицит D-гормона можно лечить D-гормонами, но никак не обычным витамином D. Сказанное верно и в отношении вызванного ГК снижения VDR, поскольку аналоги D-гормона обеспечивают целевые органы достаточным количеством D-гормона для активации VDR. Важно напомнить, что D-гормон в условиях *in vitro* защищал остеобласты от стимулированного ФНО- $\alpha$  апоптоза. Этот механизм подтвержден и в условиях *in vivo* на модели воспалительно-опосредствованной остеопении (ВОО), животной модели стимуляции потери костной ткани при ревматоидном артрите [37]. Аналоги D-гормона обладают крайне силь-

ными иммунорегулирующими свойствами со специфичностью к T-лимфоцитам. В результате образуются толерогенные антиген-представляющие клетки, снижаются T-хелперные клетки, возрастают супрессорные клетки и стимулируется гомеостаз цитокинов за счет снижения провоспалительных и возрастания противовоспалительных цитокинов [38, 39]. Эти эффекты получили подтверждение в нескольких моделях аутоиммунных заболеваний [40, 41].

Относительно иммуномодулирующих свойств остаются нерешенными ряд вопросов. Можно ли применять аналоги D-гормона в качестве адьювантной терапии к болезнямодифицирующему лечению аутоиммунных болезней, как это показано в предварительных исследованиях [42, 43]? Связана ли с этими свойствами специфическая эффективность при остеопорозе, вызванном пересадкой органов? Можно ли риск гиперкальциемии при применении аналогов D-гормона в высоких дозах снизить комбинационной терапией с бифосфонатами [53]? Ранее неизвестные частично иммуно-опосредствованные механизмы дефицита D-гормона при таких заболеваниях, как старческий остеопороз и мышечная слабость с повышенным риском падений, хронические воспалительные заболевания, почечная недостаточность, диабет, гипертония, артериосклероз и сердечная недостаточность, отражают важность высокого уровня D-гормона в целевых органах при лечении аналогами D-гормона.

Остается открытым другой, чрезвычайно важный вопрос. Способны ли аналоги D-гормона снижать риск падений у принимающих ГК пациентов в такой же степени, как у людей пожилого возраста [20, 21, 61]? Корреляцией риска падений между пациентами пожилого возраста и лицами, применяющими терапию ГК, является общее для обеих групп снижение уровня D-гормона и количества VDR в целевых тканях, а также повышение уровня ПТГ и цитокинов в сыворотке крови [9, 10, 59].

Обычный витамин D полную активность проявляет у пациентов с дефицитом этого витамина, который редко отмечается у пациентов молодого возраста с хроническими воспалительными заболеваниями и у принимающих ГК. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффекты 50 000 МЕ витамина D в неделю в комбинации с 1 г кальция в сутки для профилактики ГКОП [44]. Через 3 года анализ «намерение лечить» не выявил достоверных отличий между группами комбинации витамина D/кальция и плацебо, касающихся профилактики снижения МПК позвоночника.

На основании описанного патогенеза обусловленных ГКОП/воспалением rareфикации кости и переломов альфакальцидол и кальцитриол подтвердили свою пользу в терапии ГКОП. В испытаниях на животных альфакальцидол повышал прочность кости эффективнее, чем обычный витамин D [12]. Это особенно важно, принимая во внимание ранее описанное снижение прочности кости при этом типе остеопороза. Все клинические исследования этих агентов при ГКОП продемонстрировали повышение или стабилизацию МПК по сравнению с контрольными группами. Ряд исследований, изучавших

профілактику ГКОП при помощи альфакальцидола у пациентов с различными фоновыми заболеваниями, продемонстрировали торможение потери костной массы даже при очень высоких дозах ГК [45, 46]. 145 пациентов, которым требовалось более 30 мг преднизолона в сутки, были рандомизированы J.-Y. Reginster и соавторами на две группы: лечения альфакальцидолом 1 мкг/сут на протяжении 1 года (n=74) и плацебо (n=71) [45]. Эти две группы не имели отличий по демографическим, биохимическим и клиническим параметрам. Даже дозы ГК были примерно одинаковы (группа альфакальцидола — в среднем 46,6 мг/сут; группа плацебо — 46,3 мг/сут). Средние изменения МПК после 12 мес составили +0,4% в группе альфакальцидола против -5,7% в группе плацебо (p=0,02). Отметим, что доза ГК между группами не имела достоверных отличий на протяжении всего периода наблюдений. Также между группами отсутствовали отличия в концентрации кальция в сыворотке крови.

Также исследовали относительную эффективность альфакальцидола и этидроната среди пациентов, перенесших пересадку сердца и принимающих ГК и циклоспорин А. Авторы выявили в группе альфакальцидола более высокую эффективность в отношении МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра по сравнению с группой этидроната. Лечение этидронатом сопровождалось большей частотой переломов, чем в группе альфакальцидола [47]. Этот результат следует интерпретировать с осторожностью, поскольку отмечено лишь несколько случаев переломов. Похожие результаты получены и в другом исследовании, в котором наблюдались пациенты после пересадки сердца или легких [48]; кальцитриол достоверно уменьшал количество переломов позвоночника. Эти выводы подтвердили и данные еще одного недавнего исследования. В двойном слепом 1-годичном испытании сравнивали 149 пациентов (122 женщины и 27 мужчин), которые были рандомизированы в группы алендроновой кислоты 10 мг/сут или кальцитриола 0,5 мкг/сут с 27 контрольными лицами. Участникам выполняли параллельную трансплантацию (не по рандомизационной схеме). Изменения спинальной МПК составляли -0,7% в группе алендроновой кислоты, -1,6% — для кальцитриола и -3,2% — в контрольной группе. Среди пациентов группы кальцитриола, которые придерживались предписанной терапевтической схемы, МПК снизилась лишь на 0,5%. Изменение МПК шейки бедра составляло -1,7% для алендроновой кислоты, -2,1% — для кальцитриола и -6,2% — в контрольной группе. Мочевые NTX снижались на 34% в группе алендроновой кислоты, на 26% — при применении кальцитриола и оставались без изменений в контрольной группе. Через 6 мес уровень ПТГ в сыворотке крови снижался в группе кальцитриола и повышался в группе алендроновой кислоты. Новые переломы позвонка отмечали у 6,8% пациентов группы алендроновой кислоты, у 3,6% — лечившихся кальцитриолом и у 13,6% — в контрольной группе [49].

Представляют интерес новые данные, которые показали наличие у D-гормона синергического иммуномодуляторного эффекта при его добавлении к рутинной иммунодепрессантной терапии, что позволяло снизить дозы сильнодействующего, но токсического и дорогостоящего циклоспорина и ГК, необходимых для предотвращения отторжения органов, без определяемых изменений эпизодов отторжения, инфекций и смертности [70].

Кроме того, два метаанализа лечения аналогами D-гормона подтвердили статистически достоверное сохранение костной массы соответственно в 6 и 11 клинических испытаниях при участии пациентов, принимавших ГК [33, 71]. В опубликованной работе также сообщалось о достоверном снижении частоты позвонковых переломов при применении аналогов D-гормона в терапии ГКОП по сравнению с отсутствием лечения, плацебо, приемом обычного витамина D и/или кальция [71].

Собранные воедино эти данные доказывают, что лечение аналогами D-гормоном способствует сохранению костной массы у пациентов, принимающих ГК в очень высоких дозах. Это учтено в рекомендациях Американской коллегии ревматологии [50].

Проведено исследование по сравнению эффективности обычного витамина D и альфакальцидола среди пациентов с ревматоидным артритом. Для участия в этом исследовании был отобран 71 пациент с ревматоидным артритом (средний возраст — 65 лет), остеопенией (Т-оценка <-1) и нормальным уровнем витамина D в сыворотке крови [18]. После рандомизации пациенты были разделены на группы приема витамина D (1000 МЕ/сут) или альфакальцидола (1 мкг/сут) на протяжении 4 нед. Дополнительно все пациенты принимали кальций (500 мг/сут). Через 4 нед альфакальцидол выявил достоверно более выраженное положительное влияние на снижение уровня мочевого маркера костной резорбции N-терминальных телепептидов коллагена I типа (NTX), а также на ПТГ (групповое отличие p<0,003 и p<0,002). Достоверное снижение оценки боли отмечали только в группе альфакальцидола (<0,001). Этот эффект, возможно, связан со снижением ФНО-α (p<0,05), которое также наблюдалось только при применении альфакальцидола. У принимавших альфакальцидол пациентов достоверно увеличивалась мышечная сила (групповое отличие p<0,05), что также могло быть связано со снижением ФНО-α, поскольку ФНО-α является известным фактором мышечной атрофии [6, 66]. Альфакальцидол может оказаться важным терапевтическим вариантом при вторичном остеопорозе, вызванном воспалительными ревматоидными заболеваниями [18].

Проведено еще одно исследование, в котором сравнивались кальцитриол (0,5–0,75 мкг/сут), обычный витамин D (30 000 МЕ/нед + кальций 600 мг/сут) и алендроновая кислота (10 мг + кальций 600 мг/сут) для профилактики и лечения ГКОП. Данные этой работы не продемонстрировали отличий между витамином D и кальцитриолом, но через 2 года выявлено достоверное превосходство алендроновой кислоты на МПК позвоночника [55].



Эти результаты следует интерпретировать достаточно осторожно, поскольку в этом исследовании средние суточные дозы ГК на начальном этапе и суммарные дозы ГК в группе кальцитриола были достоверно выше, чем в остальных двух группах. Эта систематическая погрешность неизбежно оказывала негативное влияние на эффективность кальцитриола, особенно с учетом того обстоятельства, что в этой группе не принимались дополнительные пищевые добавки кальция. Кроме того, в группе алендроновой кислоты была достоверно выше исходная МПК поясничного отдела позвоночника. Также вызывает беспокойство неизученная токсичность длительного приема витамина D в столь высоких дозах.

Целью еще одного опубликованного исследования было сравнение терапевтической эффективности альфакальцидола и обычного витамина D среди пациентов со стойким ГКОП [51]. Пациентов, длительно принимающих ГК, согласованными парами распределили на группы приема по рандомизированной схеме альфакальцидол 1 мкг/сут + кальций 500 мг/сут (группа А, n=103) или витамин D 1000 МЕ/сут + кальций 500 мг/сут (группа В, n=101). Эти две группы были абсолютно сравнимы по возрасту, гендерным признакам, среднему росту и массе тела, суточной дозировке и продолжительности ГК-терапии, а также по процентной доле трех допускаемых протоколом основных заболеваний. На протяжении 3 лет исследования в группе А наблюдалось среднее возрастание МПК поясничного отдела позвоночника на 2,4% по сравнению со снижением на 0,8% в группе В ( $p < 0,0001$ ). Доля пациентов с минимум одним новым позвоночным переломом за 3-летний период в группе альфакальцидола составила 9,7% по сравнению с 24,8% в группе витамина D (снижение риска: 0,61; 95% ДИ 0,24–0,81;  $p = 0,005$ ). Сообразно наблюдаемой в группе альфакальцидола частоте переломов выявлено существенно более выраженное ослабление выраженности боли в спине, чем в группе обычного витамина D ( $p < 0,0001$ ). Обычно побочные эффекты в обеих группах были слабыми и отмечалась лишь умеренная гиперкальциемия у 3 пациентов группы альфакальцидола и у 2 — группы витамина D. Авторы пришли к выводу, что комбинация альфакальцидол + кальций обладает значительным превосходством по сравнению с комбинацией витамина D с кальцием в терапии стойкого остеопороза.

Вследствие плейотропной эффективности в отношении костей, мышц и иммунной системы физиологический альфакальцидол является важным вариантом лечения пациентов с остеопорозом, вызванным ГК или воспалением.

## ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В своем стойком стремлении к повышению МПК вместе с постоянно совершенствующимися методиками врачи часто недооценивают ряд важных факторов риска переломов, например прочности кости. Практически полностью игнорируются неко-

торые важные характеристики пожилого возраста, в частности снижение производительности мышц, нарушение равновесия и, следовательно, повышение риска падений. Основной темой современных и будущих исследований становится всесторонний анализ взаимодействий между органами, мышцами и костями.

В будущем особую важность приобретут многофакторные вмешательства в отношении силы мышц и тренировки равновесия в сочетании со специфическими моно- или комбинационными фармакологическими терапиями. Аналоги D-гормона, например альфакальцидол, показали многообещающую эффективность в отношении регенерации кости и восстановления ее микроархитектуры. Высококачественные исследования РМОР показали, что эти агенты способны более эффективно предупреждать потерю костной массы и переломов позвоночника, чем витамин D. Аналоги D-гормона также эффективнее обеспечивали профилактику потери костной массы бедренной кости и предупреждали непозвонковые переломы по сравнению с естественным витамином D. При ГКОП аналоги D-гормона ограничивали резорбцию позвоночника и, в меньшей степени — бедренной кости, хотя необходимы дополнительные исследования для более четкой оценки долгосрочных противопереломных свойств этих препаратов. В этом отношении аналоги D-гормона являются перспективными кандидатами для применения в фармакологических вмешательствах, направленных на повышение прочности кости и предупреждение остеопорозных переломов. Многофакторная эффективность в отношении мышечных функций, нервно-мышечной координации и, как следствие, снижения риска падений и связанных с этим переломов может оказаться уникальной, что будет выгодно отличать этот вид терапии от других противоостеопорозных препаратов. Далее, тот факт, что аналоги D-гормона вовлечены в модулирование иммунного и цитокинового гомеостаза уже в ближайшем будущем может воплотиться в важных практических разработках. Дальнейшие исследования должны будут изучить, связана ли цитокиновая регуляция под воздействием аналогов D-гормона с улучшением мышечной функции, ослаблением боли при хронических воспалительных заболеваниях и с положительными эффектами, наблюдаемыми при аутоиммунных заболеваниях, например при ревматоидном артрите, рассеянном склерозе, артериосклерозе и застойной сердечной недостаточности.

**Единственным оригинальным альфакальцидолом является Альфа D<sub>3</sub>-Тева** производства компании «Тева» (Израиль). Препарат с успехом применяется вот уже более 30 лет во всем мире, позволяя значительно повысить эффективность лечения различных типов остеопороза, в том числе и ГК-индуцированного.

**Список литературы** см. в оригинальной публикации: Schacht E., Richy F., Reginster J.-Y. (2005) The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. *J. Musculoskelet Neuronal Interact*, 5(3): 273–284.

## ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛУ (АЛЬФА Д<sub>3</sub>-ТЕВА) ЩОДО МІЦНОСТІ КІСТОК, М'ЯЗОВОГО ОБМІНУ ТА ЗАПОБІГАННЯ ПЕРЕЛОМАМ І ПАДІННЯМ

**Е. Шахт, Ф. Річі, Ж.-І. Реджинстер**

**Резюме.** Стейкий остеопороз у пацієнтів похилого віку характеризується дегенеративною перебудовою кісткової тканини, зумовленою дефіцитом статевих гормонів і соматопазою, а також дефіцитом вітаміну D та вгасанням синтезу D-гормону (кальцітріол; 1,25(OH)<sub>2</sub>D) у нирках і кістках. Також позначається відсутність рецепторів або спорідненості рецепторів D-гормону в органах-мішенях. Паралельно зниженню міцності кісток відбувається ослаблення м'язової сили, а також наростаючи порушення рівноваги та підвищення ризику «природних», не пов'язаних із несприятливостю, локомоторних падінь. При терапії альфакальцидолом (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) D-гормон надходить в організм в обхід природної регуляції, за рахунок більш високих концентрацій гормону в цільових тканинах, ніж у разі прийому звичайного вітаміну D. Експерименти *in vitro* та *in vivo* дають усе більше доказів здатності аналогів D-гормону нормалізувати рівень паратиреоїдного гормону збільшувати кількість і активність остеобластів, знижувати активність остеокластів і, як наслідок, нормалізувати «вищий кістковий обмін» у пацієнтів похилого віку з остеопорозом («суперзв'язування»). Крім того, доведено, що аналоги D-гормону можуть у пацієнтів похилого віку з дефіцитом D-гормону збільшувати м'язову силу й подолати ходьбою відстань. Крім відомого впливу на частоту переломів хребта, нові клінічні дані підтверджують здатність аналогів D-гормону знижувати частоту периферичних переломів за рахунок зменшення кількості падінь. Більш глибоке розуміння патогенезу глюкокортикоїдного остеопорозу та спричинених ним порушень кальцієвого гомеостазу, а також фармакологічної ефективності альфакальцидолу (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева), пов'язаних із подібним ятрогенним остеопорозом, дозволяє краще вивчити клінічну ефективність зазначеного препарату при цій формі вторинного остеопорозу, що найчастіше відзначається. Завдяки недавно відкритим імуномодулюючим властивостям альфакальцидолу (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) він може зайняти нішу в терапії остеопорозу, викликаного хронічними запальними захворюваннями або пересадкою органів. Альфакальцидол (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) виявляє різнобічні ефекти, серед яких широко відома здатність запобігати остеопорозу і протипереломна ефективність при постменопаузальному остеопорозі. Ця доведена ефективність пов'язана з поліпшенням регенерації кістки і, як наслідок, з підвищенням її міцності. Механізм дії альфакальцидолу (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева) на м'язову силу, яка знижує ризик падінь, абсолютно відрізняє цю терапію від усіх інших протиостеопорозних препаратів, жоден з яких не продемонстрував впливу на частоту падінь.

**Ключові слова:** альфакальцидол, віковий остеопороз, запальний чи глюкокортикоїдний остеопороз, падіння, переломи.

## THE THERAPEUTIC EFFECTS OF ALFACALCIDOL ON BONE STRENGTH, MUSCLE METABOLISM AND PREVENTION OF FALLS AND FRA

**E. Schacht, F. Richey, J.-Y. Reginster**

**Summary.** Established osteoporosis in older patients of both sexes is characterized by decoupled bone remodelling induced by sex hormone deficits and by somatopause, but also by lack of vitamin D and reduced synthesis of the D-Hormone (calcitriol; 1.25(OH)<sub>2</sub>D) in the kidneys and bone, as well as from lack of receptors and/or receptor affinity for D-Hormone in the target organs. Parallel to the decreased bone strength a loss of muscle power occurs, together with an increase in balance disorders and an increasing risk of «intrinsic», nonsyncopal locomotoric falls. In alfacalcidol therapy, D-Hormone is provided to the body in circumvention of its own regulation, by means of which higher hormone concentrations can be achieved in the target tissues than by administration of plain vitamin D. *In vitro* and *in vivo* experiments have provided growing evidence that D-Hormone analogs tend to normalize PTH, lead to an increase in the number and activity of osteoblasts, reduce the activity of osteoclasts, and might thus normalize the «high bone turnover» in elderly osteoporotic patients («supercoupling»). In addition, it has been shown that D-Hormone analogs are able to increase muscle power and walking distance in elderly D-Hormone deficient patients. Besides the known effect on the vertebral fracture rate, new clinical data confirm that D-Hormone analogs might reduce peripheral fractures by reducing falls. The expanded understanding of the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis with its disturbed calcium homeostasis and the pharmacological effects of alfacalcidol, which counteract such iatrogenic bone loss, contribute to the understanding of its clinical efficacy in this most frequent form of secondary osteoporosis. Due to its recently discovered immunomodulating properties, alfacalcidol might find a slot in the management of bone loss caused by chronic inflammatory diseases or by organ transplantations. Alfacalcidol has multifactorial effects, among which the best known are its anti-bone loss and anti-fracture efficacies in postmenopausal osteoporosis. This demonstrated efficacy is related to its involvement in bone remodelling, leading to an improved bone strength. Its mode of action on muscle power, which reduces falls, is unique, differentiating this form of therapy from all other anti-osteoporotic drugs, none having demonstrated any influence on falls.

**Key words:** Alfacalcidol, Age-Related Osteoporosis, Glucocorticoid/Inflammation-Induced Osteoporosis, Falls, Fractures. □