

Роль витамина D в эффективности антирезорбтивной терапии

Н.В. Торопцова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Дефицит витамина D — один из обоснованных факторов риска развития остеопороза. Этот витамин необходим для обеспечения абсорбции кальция в кишечнике и регуляции обменных процессов в костной ткани, а также для обеспечения нейромышечных функций в организме. Недостаточность витамина D приводит к повышению костного метаболизма, в результате чего прогрессирует потеря костной массы и увеличивается риск возникновения переломов. Кроме того, у пациентов с дефицитом витамина D существует более высокая вероятность падений и потери мышечной массы, что в свою очередь повышает риск возникновения переломов. Комбинированная таблетированная форма алендроната и витамина D так же эффективна, как и моноформа алендроната, но, кроме того, обладает дополнительным преимуществом, связанным с гарантированным поступлением в организм витамина D. При этом биодоступность каждого из компонентов не отличается от аналогичного показателя при индивидуальном их использовании.

Ключевые слова: остеопороз, холекальциферол, алендронат.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова epid@irramn.ru

ROLE OF VITAMIN D IN THE EFFICIENCY OF ANTIRESORPTIVE THERAPY

N.V. Toroptsova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Vitamin D deficiency is one of the substantiated risk factors of osteoporosis. This vitamin is required to provide intestinal calcium absorption, bone metabolism regulation, and neuromuscular functions in the body. Vitamin D deficiency results in increased bone metabolism, causing bone loss progression and increasing the risk of fractures. Moreover, patients with vitamin D deficiency have a higher probability of fallings and loss of muscle mass, increasing in turn the risk of fractures. The combined formulation of alendronate and vitamin D as tablets is as effective as the mono-formulation of alendronate, but, furthermore, it has an additional advantage associated with the guaranteed vitamin D intake. At the same time the bioavailability of each component does not differ from the similar index when these agents are used alone.

Key words: osteoporosis, cholecalciferol, alendronate.

Дефицит витамина D — один из обоснованных факторов риска развития остеопороза (ОП) [1]. Витамин D необходим для обеспечения абсорбции кальция в кишечнике и регуляции обменных процессов в костной ткани. Кроме того, витамин D способствует обеспечению нейромышечных функций в организме. Достаточная концентрация витамина D достигается за счет его синтеза в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей и зависит от кожной пигментации, площади кожного покрова, не прикрытого одеждой, широты расположения региона, продолжительности дня, времени года, погодных условий. Зимой в странах, расположенных на крайних широтах (за 35° северной или южной широты), большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой и синтез витамина D практически отсутствует [2]. Витамин D может поступать в организм также из пищевых продуктов, основным источником его являются жирные сорта рыбы, рыбий жир, цельное (жирное) молоко, злаки. С увеличением возраста отмечается снижение уровня витамина D в сыворотке крови, связанное с прогрессированием недостаточности функции почек, сокращением времени пребывания на солнце и уменьшением способности кожи к выработке витамина D. В связи с этим у пожилых людей на первый план выходит пищевой источник витамина D, однако его доза часто оказывается недостаточной [3, 4].

Недостаточность или дефицит витамина D обуславливают развитие вторичного гиперпаратиреоза, что в свою

очередь приводит к повышению костного метаболизма. Гиповитаминоз D может быть диагностирован при измерении концентрации 25-гидроксивитамина D — 25(OH)D, уровень которого в сыворотке крови является одним из лучших лабораторных индикаторов достаточного поступления в организм витамина D. Так, у взрослых снижение концентрации 25(OH)D <30 нг/мл вызывает повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) с усилением костной резорбции [5, 6]. В результате повышенного костного обмена прогрессирует потеря костной массы и увеличивается риск возникновения переломов вследствие хрупкости костей [7]. Обследования пациентов с переломами бедра показали, что у таких больных в большинстве случаев наблюдалась очень низкая концентрация витамина D. Кроме того, у пациентов с дефицитом витамина D отмечалась более высокая вероятность падений и потери мышечной массы, что в свою очередь увеличивало риск возникновения переломов [8]. М.-С. Шарпу и соавт. [9] установили, что дополнительный прием витамина D пожилыми людьми, жившими в доме престарелых, уменьшал риск возникновения переломов бедра и других периферических переломов, что подтверждает важность достаточной концентрации его в сыворотке крови для здоровья скелета.

Проведенное в 18 странах международное эпидемиологическое исследование продемонстрировало, что даже в тех

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

регионах, где не ощущается дефицит солнечного света, в большинстве случаев можно наблюдать недостаток витамина D. Так, 64% женщин в постменопаузе имели сниженную концентрацию 25(ОН)D в сыворотке крови, причем у пациенток, получавших медикаментозную терапию по поводу ОП, этот показатель оказался не лучше, чем у женщин, не получавших такого лечения. Поскольку достаточное содержание витамина D является обязательным условием для оптимального кальциевого обмена и здоровья костной системы в целом, необходимо увеличивать поступление витамина D у женщин в постменопаузе с ОП [3].

В НИИ ревматологии было проведено обследование 256 женщин в возрасте 50 лет и старше (средний возраст 67 лет), у которых определяли уровень 25(ОН)D в сыворотке крови. Средний уровень 25(ОН)D в обследованной выборке составил $45,5 \pm 22,7$ нмоль/л, при этом отмечалась тенденция к его снижению с увеличением возраста. Нормальное содержание витамина D зафиксировано лишь у 3,5% женщин, у 31,6% был гиповитаминоз, у 47,3% — недостаточность, а у 17,6% — выраженный дефицит витамина D (см. рисунок). Наши результаты согласуются с данными зарубежных исследователей, наблюдавших пациентов в различных регионах мира и в различные периоды года, и показали, что недостаточность витамина D встречается в 6–90% случаев.

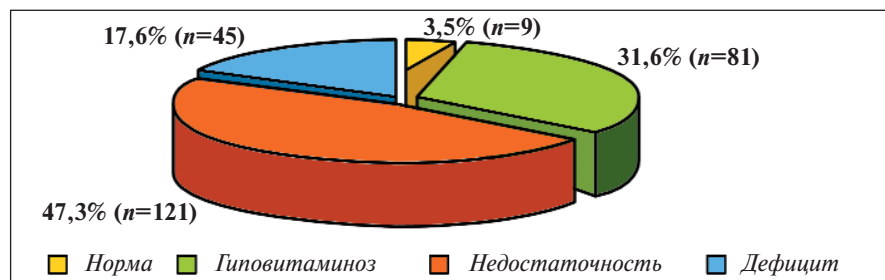
При анализе содержания 25(ОН)D в сыворотке крови выявлено, что его концентрация в значительной степени зависела от времени года. Так, достоверно более низкие показатели 25(ОН)D зарегистрированы в декабре—марте ($41,4 \pm 17,4$ нмоль/л) по сравнению с августом—октябрем ($60,6 \pm 30,8$ нмоль/л; $p < 0,0001$), что свидетельствует о важности инсоляции для продукции витамина D. Кроме того, отмечена обратная зависимость между уровнем 25(ОН)D и ПТГ ($r = -0,2662$, $p = 0,0127$), при этом уровень ПТГ был значимо выше зимой, чем летом. Это имеет особое значение для риска развития ОП, так как циклические колебания уровней 25(ОН)D и ПТГ сопровождаются более высокими потерями костной массы зимой.

При сравнении уровня 25(ОН)D в зависимости от показателей минеральной плотности кости (МПК) обнаружено, что нормальное содержание 25(ОН)D имели 14,3% женщин без ОП и остеопении и лишь 3,5% с ОП ($p < 0,05$).

Другая работа, проведенная среди пожилых жителей Уральского региона, продемонстрировала, что все обследованные (средний возраст 69 лет) имели дефицит витамина D различной степени выраженности. В группе больных с перелом шейки бедра преобладал тяжелый ($< 12,5$ нмоль/л) — 22% и умеренный (12,5—25 нмоль/л) — 43% дефицит витамина D, в группе независимо живущих пожилых людей — умеренный — 45% и легкий — 53%. Средний уровень витамина D в этой группе составил $28,1 \pm 10,1$ нмоль/л, что достоверно выше такового ($22,4 \pm 11,4$ нмоль/л) в группе пациентов с переломом шейки бедра. С увеличением возраста отмечено достоверное снижение уровня витамина D в сыворотке крови [10]. Таким образом, гиповитаминоз D широко распространен и в нашей стране, что требует его медикаментозной коррекции.

Лечение ОП — непростая задача, требующая многолетнего приема препаратов, нормализующих костный обмен, увеличивающих МПК и в итоге снижающих риск возникновения переломов. В настоящее время препаратами выбора для лечения ОП являются бисфосфонаты (БФ). Их действие основано на снижении скорости костного обмена при сохранении костной микроархитектоники и повышении МПК. БФ связываются с костным минералом в очагах активного ремоделирования и сохраняются в них длительное время, подавляя костную резорбцию за счет нарушения функции остеокластов.

Одним из препаратов класса БФ является алендронат, который уже почти 15 лет широко применяется в клинической практике во всем мире. При лечении алендронатом происходит подавление процессов резорбции остеокластами и восстановление процессов метаболизма костной ткани до пременопаузального уровня, что предотвращает микроархитектурные нарушения и потерю костной ткани. Процессы костного метаболизма остаются стабильными при длительном лечении алендронатом в течение 10 лет, при этом накопление препарата в кости не приводит к излишней супрессии



Статус витамина D в крови у женщин в постменопаузе

костного обмена, а, напротив, демонстрирует, что костный обмен остается на пременопаузальном уровне и качество кости сохраняется в норме в течение всего периода лечения.

Длительный прием алендроната показал высокую эффективность у пациентов с ОП: повышая МПК во всех областях измерения от 5,4% в шейке бедра до 13,7% в позвоночнике, препарат достоверно снижал частоту переломов в позвоночнике на 47%, бедре — на 51—56% и предплечье — на 48%, а у 64% больных уменьшилось прогрессирование деформаций позвонков [11, 12].

Эффективность лечения любыми препаратами зависит от приверженности пациента терапии, т.е. как долго и насколько правильно человек принимает лекарство. Терапия БФ связана с рядом неудобств, например, такими как необходимость воздерживаться от завтрака до приема препарата и в течение как минимум 30 мин после него, а также все это время находиться в вертикальном положении. Кроме того, возможность развития побочных эффектов со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) еще в большей степени снижает и без того низкую приверженность терапии при хронических бессимптомных заболеваниях.

ВОЗ назвала низкую приверженность лечению «мировой проблемой огромной значимости». Так, были представлены данные из нескольких подробных отчетов о том, что длительное соблюдение назначений врача при хронических заболеваниях имеет место лишь в 50% случаев [13]. Эти данные подтверждаются результатами исследований, которые проводились при ряде хронических

заболеваний (артериальной гипертензии, гиперлипидемии и эпилепсии). Приверженность лечению при хроническом, обычно бессимптомно протекающем, постменопаузальном ОП согласуется с данными о низком уровне выполнения назначений врача при хронических заболеваниях. Снижение частоты приема препарата повышает показатели приверженности лечению при различных хронических состояниях. При постменопаузальном ОП женщины также отдавали предпочтение еженедельному режиму терапии по сравнению с ежедневным приемом БФ [14–16]. Применение БФ 1 раз в неделю и реже уменьшало частоту поражения ЖКТ по сравнению с ежедневным приемом, кроме того, увеличивался процент лиц, получавших лечение в течение 1 года [17].

По данным фармакокинетических исследований, эффективность действия БФ на массу и силу кости зависит от их кумулятивной дозы. Так, одно и то же количество алендроната абсорбируется при однократном приеме 70 мг 1 раз в неделю или 10 мг 7 раз в неделю. В крупномасштабном рандомизированном контролируемом исследовании было выявлено, что прием 70 мг алендроната 1 раз в неделю обеспечивает терапевтическую эквивалентность ежедневной дозе препарата 10 мг и одновременно лучшую его переносимость и удобство применения [18–21]. Так, прирост МПК в позвоночнике составил 6,8 и 7,4% соответственно для каждой из доз, а в бедре — 4,1 и 4,3%. Двухлетнее наблюдение за пациентами, получавшими различные дозы алендроната, показало, что частота развития переломов в группе, получавшей 70 мг 1 раз в неделю, была 7,3%, а в группе, в которой назначали 10 мг/сут, — 7,0%. Отсутствие различий в частоте возникновения переломов при использовании обеих доз, сопоставимое повышение МПК и аналогичные изменения уровней маркеров костного обмена косвенно свидетельствуют о схожем влиянии данных доз на риск развития переломов. При изучении биопсийного материала не было выявлено признаков остеопении ни при одном из режимов приема препарата. В сравнительном исследовании было показано, что частота желудочно-кишечных нежелательных явлений (НЯ), таких как эзофагит, эрозия, геморрагии, рефлюкс, гастрит, язва желудка и др. в группах, получавших различные дозы алендроната, была схожей, т.е. увеличение однократно принятой дозы в 7 раз не повышало риск развития НЯ [18, 21].

В исследованиях, посвященных оценке эффективности антирезорбтивной терапии, в частности алендроната, все пациенты дополнительно получали ежедневно кальций и витамин D. Однако в реальной клинической практике это происходит далеко не всегда, особенно когда основной препарат принимается в интермиттирующем режиме.

Известно, что витамин D является жирорастворимым и накапливается в различных тканях, откуда постепенно высвобождается. Так как период полувыведения 25(ОН)D составляет 1 мес и более, то ежедневный прием его не требуется, а возможно прерывистое назначение. В связи с этим была предпринята попытка создания таблетки для назначения 1 раз в неделю, содержащей 70 мг алендроната и 2800 МЕ витамина D₃ (холекальциферол). Известно, что пища и напитки (кроме простой воды) уменьшают биодоступность алендроната, так как содержат ионные комплексы, связывающиеся с ним, вследствие чего значительно снижается абсорбция препарата в ки-

шечнике. Холекальциферол не является молекулой со свободным зарядом, поэтому может сочетаться с алендронатом в таблетированной форме для еженедельного использования. Комбинированная таблетированная форма обладает эффективностью, эквивалентной моноформе алендроната, а кроме того, имеет дополнительное преимущество, связанное с гарантированным поступлением в организм витамина D. При этом биодоступность каждого из компонентов не отличается от аналогичного показателя при индивидуальном их использовании.

Для подтверждения эффективности и безопасности комбинированной таблетированной формы алендроната и витамина D₃, выпускаемой под названием «Фосаванс», было проведено 15-недельное рандомизированное клиническое исследование, в котором приняли участие 55 центров из 11 стран Америки и Европы*. В исследование были включены 717 пациентов (95,1% женщин и 4,9% мужчин) с ОП, которые случайно были разделены на 2 группы: 1-я получала комбинированный препарат, содержащий 70 мг алендроната и 2800 МЕ витамина D₃ (АЛН+D; Фосаванс) 1 раз в неделю; 2-я — монотерапию алендронатом в дозе 70 мг (АЛН; Фосамакс) 1 раз в неделю. Все препараты были произведены фирмой «Merck & Co», Inc., США, таблетки были идентичны по размеру, но немного отличались по внешнему виду, поэтому был разработан дизайн «двойной маскировки» с использованием соответствующих таблеток плацебо. Дополнительно пациенты получали 500–600 мг кальция. В исследование включались лица с уровнем 25(ОН)D \geq 9 нг/мл, при этом все пациенты были разделены на подгруппы: \geq 15 нг/мл (70%) и < 15 нг/мл (30%). Набор участников проводился с сентября 2003 г. по февраль 2004 г.

Первичной конечной точкой исследования был уровень 25(ОН)D < 15 нг/мл: назначение АЛН+D снижало риск развития недостаточности витамина D на 64% (отношение рисков — ОР 0,36; $p < 0,001$; 95% доверительный интервал — ДИ 0,27–0,48), при этом в группе АЛН+D таких пациентов было всего 11%, а в группе АЛН — 32% через 15 нед лечения.

Вторичными конечными точками исследования были уровень 25(ОН)D < 9 нг/мл и содержание маркеров костного обмена. Дефицит витамина D обнаружен у 1% лиц в группе АЛН+D и у 13% — в группе АЛН (ОР 0,09; $p < 0,001$; 95% ДИ 0,03–0,23); таким образом, назначение АЛН+D достоверно снижало риск развития дефицита на 91%.

Дополнительный анализ выявил пропорцию пациентов с содержанием 25(ОН)D ниже различных пограничных значений. В среднем уровень витамина D снизился на 3,4 нг/мл в группе АЛН и повысился на 1,2 нг/мл в группе АЛН+D, а скорректированное среднее различие между группами составило 4,6 нг/мл ($p < 0,001$). К концу исследования скорректированный уровень 25(ОН)D был достоверно выше на 26% в группе АЛН+D по сравнению таковым у получавших монотерапию алендронатом ($p < 0,001$).

Уровень маркеров костного обмена оценивался каждые 5 нед: маркер костной резорбции — N-телопептид коллагена I типа (NTX) — в моче и маркер костеобразования — костная щелочная фосфатаза (КЩФ) — в сыворотке крови. Содержание NTX в моче быстро уменьшалось в течение первых 5 нед в обеих группах лечения, а к 15-й неделе оно составило -53% по сравнению с исходным уровнем. Уровень КЩФ в сыворотке крови снижался более плавно и достиг -25% к концу исследования. Не получено значимых

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

различий по влиянию комбинированной терапии АЛН+D и монотерапии АЛН на маркеры костного обмена, что свидетельствует о том, что добавление холекальциферола не приводит к уменьшению антирезорбтивного действия алендроната. В обеих группах к 5-й неделе лечения зафиксировано снижение уровней кальция и фосфора в сыворотке крови на 1,6 и 5% соответственно, а в последующие 10 нед наблюдалась тенденция к восстановлению исходных показателей. Кроме того, отмечалось повышение уровня ПТГ по сравнению с исходным, однако в группе АЛН+D оно было достоверно менее выраженное, чем в группе АЛН (различия между группами -10,3%; 95% ДИ -17,57; -3,30; $p < 0,004$). Дополнительный анализ содержания ПТГ был выполнен в подгруппах в зависимости от исходного содержания 25(ОН)D (9—17, 18—25 и >25 нг/мл). В обеих группах у пациентов с наименьшим содержанием витамина D (9—17 нг/мл) был более высокий уровень ПТГ по сравнению с другими подгруппами. Только у пациентов в группе АЛН было наиболее выраженное повышение ПТГ к 15-й неделе терапии по сравнению с исходным уровнем, эта динамика имела обратную корреляцию с исходным содержанием 25(ОН)D: наибольшее повышение ПТГ зафиксировано среди больных с наименьшим уровнем витамина D в сыворотке при включении в исследование.

Добавление в комбинированную форму холекальциферола не повлияло на частоту возникновения клинических НЯ.

* Исследование проводилось и спонсировалось компанией MSD.

Выбыли из исследования вследствие НЯ 5,0% пациентов из группы АЛН+D и 4,8% — из группы АЛН, в течение всего периода наблюдения смертельных исходов не зарегистрировано. Лабораторные НЯ имели место в 4,4 и 16,5% случаев соответственно для 2 групп. Различия в частоте данных НЯ связаны с регистрацией дефицита витамина D (< 9 нг/мл), который достоверно чаще встречался в группе АЛН. Не выявлено ни одного случая развития гиперкальциемии, а гиперкальциурия встречалась у одинакового числа пациентов (3,9%) [22].

Таким образом, комбинация алендроната с холекальциферолом — шаг вперед в терапии ОП, поскольку в дополнение к преимуществам, связанным с приемом алендроната, препарата первого выбора для лечения ОП, она включает витамин. Антирезорбтивный эффект и профиль безопасности данной фармацевтической формы не отличаются от аналогичных показателей при монотерапии алендронатом, при этом не развиваются токсические эффекты, связанные с приемом витамина D в дозе 2800 МЕ 1 раз в неделю. Частично данная таблетированная форма, принимаемая 1 раз в неделю, позволит повысить приверженность лечению как основным антирезорбтивным средством, так и витамином D. Тем не менее, содержание витамина D в препарате относительно невелико и вряд ли полностью нормализует его уровень у многих пациентов, особенно более пожилого возраста, у которых суточная потребность в витамине D составляет 800 МЕ. В настоящее время в некоторых странах уже зарегистрирована форма препарата, содержащая 70 мг алендроната и 5600 МЕ холекальциферола.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Holick M.F. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88:296—307.
3. Lips P., Hosking D., Lippuner K. et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis an international epidemiological investigation. *J Inter Med* 2006; 260:245—54.
4. Van der Wielen R.P.J., Lowik M.R.H., van den Berg H. et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346:207—10.
5. Chapuy M.-C., Preziosi P., Maamer M. et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int* 1997;7:439—43.
6. Krall E.A., Sahyoun N., Tannenbaum S. et al. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989;321:1777—83.
7. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477—501.
8. Janssen H.C., Samson M.M., Verhaar H.J. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75:611—5.
9. Chapuy M.-C., Arlot M.E., Delmas P.D., Meunier P.J. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Brit Med J* 1994;308:1081—2.
10. Бахтиярова С.А., Лесняк О.М. Дефицит витамина D среди пожилых людей. *Общ врачебн практ* 2004;1:26—32.
11. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. and FIT research group. Fracture risk reduction in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118—24.
12. Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J. et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437—43.
13. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
14. Baroutsou B., Babioulakis D., Stamatidou A. et al. Patient compliance and preference of alendronate once weekly administration in comparison with daily regimens for osteoporotic postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl 1):455(SATO240).
15. Kendler D., Kung A.W., Fuleihan Gel H. et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate. *Maturitas* 2004;48:243—51.
16. Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E. et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, cross-over study. *Clin Ther* 2002;24:1871—86.
17. Cramer J., Amonkar M.M., Hebborn A. et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453—60.
18. Schnitzer T., Bone H.G., Crepaldi G. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:1—12.
19. Rizzoli R., Greenspan S.L., Bone G. 3rd et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Mineral Research* 2002;17(11):1988—96.
20. Greenspan S., Field-Munves E., Tonino R., et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2002;77(10):1044—52.
21. Lanza F., Sahba B., Schwartz H. et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2002;97(1):58—64.
22. Recker R., Lips P., Felsenberg D. et al. Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22(9):1745—55.