

Роль активных метаболитов витамина D (альфакальцидола) в терапии дефицитных состояний и функциональных нарушений

И.С.Дыдыкина¹, П.С.Дыдыкина¹, А.А.Коваленко²

¹ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой. 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34а;

²ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии. 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Дефицит поступления витамина D, снижение его синтеза, нарушение метаболизма в печени или почках сопровождаются возникновением целого ряда функциональных расстройств, патологических состояний и заболеваний, в том числе остеопороза и его осложнений – переломов. Для профилактики и лечения этих патологических процессов в настоящее время широко применяются как нативный витамин D, так и его активные метаболиты (альфакальцидол и кальцитриол) в составе моно- или комбинированной терапии. Широкие возможности подбора индивидуальных доз препарата Альфа Д₃-Тева® (альфакальцидол) позволяют свести к минимуму риск развития побочных эффектов.

Ключевые слова: витамин D, метаболизм витамина D, лечение дефицитных состояний витамина D, альфакальцидол.

✉ dydykina_is@mail.ru

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Коваленко А.А. Роль активных метаболитов витамина D (альфакальцидола) в терапии дефицитных состояний и функциональных нарушений. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 140–143.

The role of the active metabolite of vitamin D (alfacalcidol) in the treatment of deficiency states and functional disorders

I.S.Dydykina¹, P.S.Dydykina¹, A.A.Kovalenko²

¹V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34a;

²Institute of General Pathology and Pathophysiology. 125315, Russian Federation, Moscow, ul. Baltiiskaia, d. 8

Deficiency of vitamin D proceeds, reduction of its synthesis, metabolism disorders in the liver or kidney accompanied by the appearance of a number of functional disorders, abnormal conditions and diseases, including osteoporosis and its complications – fractures which are used for the prevention and treatment of these pathological processes and are now widely applied as the native vitamin D, and its active metabolites (calcitriol and alfacalcidol) consisting of mono- or combination therapy. Wide range of individual doses of Alpha D₃-Teva (alfacalcidol) minimize the risk of side effects.

Key words: vitamin D, vitamin D metabolism, the treatment of vitamin D deficiency states, alfacalcidol.

✉ dydykina_is@mail.ru

For citation: Dydykina I.S., Dydykina P.S., Kovalenko A.A. The role of the active metabolite of vitamin D (alfacalcidol) in the treatment of deficiency states and functional disorders. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 140–143.

История изучения витамина D связана с именами Нильса Рюберга Финсена, удостоенного в 1903 г. Нобелевской премии за внедрение фототерапии в качестве профилактики и лечения рахита у детей, а также Элмера Макколума, обнаружившего в 1922 г. в жире печени трески фактор, названный «витамин D». Позже было установлено, что предшественник витамина D₃, 7-дегидрохолестерин, присутствует в кожных покровах, молоке и печени людей.

Метаболизм витамина D

Термин «витамин D» объединяет группу сходных по химическому строению форм «нативного» витамина: D₂ и D₃, которые обладают мощным регулирующим влиянием на кальций-фосфорный обмен и другими важными биологическими функциями [1].

Витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм с пищей и содержится преимущественно в рыбьем жире, жирных сортах рыбы (сельдь, скумбрия, лосось), сливочном масле, молоке, злаковых растениях, яичном желтке.

Витамин D₃ (холекальциферол) синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения β-диапазона и тепла и практически не зависит от поступления извне [4]. На его синтез также влияют такие факторы, как пигментация кожи человека, широта расположения региона проживания, продолжительность дня, время года, погодные условия и площадь кожного покрова, не прикрытого одеждой. Известно, что примерно 80% витамина D в организме образуется эндогенно, и только около 20% поступает из экзогенных источников (питание и БАД). Именно поэтому зимой в странах, расположенных в северных широтах, большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, и в период с октября по март синтез витамина D практически отсутствует. В этих широтах отмечается большое число людей с дефицитом витамина D

[5–7]. Также установлено, что с возрастом способность кожи производить витамин D₃ уменьшается, а после 65 лет она может снижаться более чем в 4 раза [8, 9], что также вызывает дефицитные состояния.

Говоря о метаболизме витамина D, необходимо отметить, что после синтеза в толще кожи он гидроксилируется в печени до неактивного метаболита – 25-гидроксивитамина D – 25(OH)D. Уровень этого вещества отражает как образование витамина D в коже, так и его поступление с пищей, в связи с чем может использоваться в лабораторной диагностике как маркер содержания витамина D. Дефицит витамина D определяется по уровню 25(OH)D в сыворотке крови при значениях менее 20 нг/мл; уровень 25(OH)D более 20 нг/мл, но менее 30 нг/мл расценивается как «недостаточность» витамина D, а уровень более 30 нг/мл – как оптимальный уровень витамина D [16, 17]. При рахите и остеомалации уровни 25(OH)D чаще всего бывают менее 5–10 нг/мл. При этом, как правило, вторичный гиперпаратиреоз не развивается. Возможно, низкое потребление кальция также становится одним из факторов, влияющих на развитие клинических проявлений костной патологии на фоне дефицита витамина D [18]. По мнению диетологов, физиологическая потребность в витамине D для детей и взрослых составляет 10 мкг/сут, а для лиц старше 60 лет – 15 мкг/сут. Однако среднее «потребление» в разных странах колеблется от 2,5 до 11,2 мкг/сут и не обеспечивает суточную потребность в витамине, создавая его дефицит [14, 15].

Далее для проявления физиологической активности 25(OH)D метаболизируется в почках до активной формы – 1,25-дигидроксивитамина D – 1,25(OH)₂D, называемой также D-гормоном и кальцитриолом. Регуляция синтеза 1,25(OH)₂D в почках является непосредственной функцией циркулирующего в крови паратиреоидного гормона

(ПТТ), на концентрацию которого в свою очередь по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень самого D-гормона, так и концентрация кальция в плазме крови. Образование 1,25(OH)2D увеличивается под действием ПТТ, кальция и фосфата сыворотки крови. Измерение в плазме крови самого 1,25(OH)2D не может являться индикатором запасов витамина D, поскольку вещество имеет короткий период полураспада (менее 4 ч) и жестко регулируется уровнями ПТТ в зависимости от содержания кальция и фосфора [10]. К тому же, концентрация 1,25(OH)2D в сыворотке крови обычно не снижается до тех пор, пока дефицит витамина D не достигнет критических значений [2, 11].

В кишечнике D-гормон регулирует активное всасывание поступающего с пищей кальция – процесс, почти полностью зависящий от действия этого гормона. В почках он наряду с другими кальциемическими гормонами регулирует реабсорбцию кальция в петле нефрона. Также D-гормон повышает активность остеобластов и способствует минерализации костного матрикса. Вместе с тем он увеличивает активность и количество остеокластов, что стимулирует костную резорбцию, хотя есть исследования, показывающие, что под его влиянием происходит подавление имеющейся повышенной костной резорбции. D-гормон способствует формированию микромозолей в костях и заживлению микропереломов, что повышает прочность и плотность костной ткани.

Недостаточное образование витамина D может привести к снижению уровня 1,25(OH)2D, что вызывает нарушение всасывания кальция. Уменьшение уровня кальция в плазме крови и понижение D-гормона в свою очередь могут вызвать пролиферацию клеток паращитовидной железы и увеличение секреции ПТТ. Развившийся по такому механизму вторичный гиперпаратиреоз вызывает остеокла-

стическую резорбцию кости, нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижение ее плотности и изменение костной архитектуры, что в свою очередь приводит к остеопорозу и повышению риска развития переломов [12].

Уменьшение поступления витамина D и дальнейшей продукции D-гормона также ведет к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата, так как проведение импульсов с двигательных нервов на поперечно-полосатую мускулатуру и сократимость последней являются кальцийзависимыми процессами. Рецепторы к D-гормону присутствуют в мембране мышечных клеток, где и регулируют транспорт кальция и фосфата, а также в ядре клеток, где участвуют в производстве энергии для сокращения мышцы. Мышечные клетки обладают способностью локально превращать 25(OH)D в 1,25(OH)2D. Таким образом, недостаточность D-гормона вносит свой «вклад» в нарушение двигательной активности, координации движений и как следствие – повышает риск падений, прежде всего у пожилых пациентов. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал значительное снижение риска падений при приеме препаратов витамина D по сравнению с контрольными группами [13].

Показанием для скрининга дефицита витамина D с определением 25(OH)D в сыворотке крови являются следующие состояния и заболевания, исходы которых могут улучшиться при лечении препаратами витамина D: остеопения, остеопороз, гиперпаратиреоз, ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, печеночная недостаточность, остеоартроз, ревматоидный артрит и другие системные заболевания соединительной ткани, синдром мальабсорбции, а также планируемое назначение бисфос-

фонатов (коррекция дефицита витамина D позволит предупредить гипокальциемию), наличие в анамнезе указаний на мышечную слабость, частые падения, прием глюкокортикоидов, противосудорожных, противогрибковых препаратов и т.д. [28, 30].

Применение метаболитов витамина D

Для профилактики и лечения описанных патологических процессов в настоящее время широко применяются как нативный витамин D, так и химически синтезированные лекарства, являющиеся аналогами витамина D. Учитывая, что использование данной группы препаратов при терапии остеопороза довольно продолжительно, большое внимание уделяется хорошей переносимости и безопасности этих лекарственных средств. При индивидуальном подборе доз препаратов витамина D на основе оценки уровня кальция в плазме крови риск развития побочных эффектов минимален. Тем не менее при применении активных метаболитов витамина D примерно у 2–4% пациентов возможно развитие ряда побочных эффектов, например, гиперкальциемии, что связано с одним из основных механизмов их действия – усилением кишечной абсорбции кальция и фосфора. При индивидуально подобранной дозе указанные побочные эффекты наблюдаются достаточно редко [28]. При этом профиль безопасности нативного витамина D и активных метаболитов в целом сопоставим [22, 31, 32]. Тем не менее при назначении активных метаболитов пациентам, страдающим хронической почечной недостаточностью, необходимо регулярно контролировать содержание кальция и фосфатов в плазме крови (сначала 1 раз в неделю, затем – 1 раз в 3–5 нед), а также активность щелочной фосфатазы [29]. При возникновении побочных эффектов или увеличении уровня кальция выше 2,75 ммоль/л рекомендуется отменить лечение на 7–10 дней, а затем возобновить его с применением уменьшенной на 50% дозы, контролируя общее состояние больного и уровень кальция в крови [19].

Одним из значимых отличий активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) от его нативной формы является отсутствие II этапа активации витамина D₃ – 1 α -гидроксилирования в почках. Известно, что после 40 лет скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается на 1% ежегодно [26], следовательно, отсутствие почечного метаболизма особенно важно для терапии больных старше 45 лет, а также тех, кто страдает разными хроническими заболеваниями почек [27].

Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) широко используются как в моно-, так и в комбинированной терапии остеопороза в сочетании с другими антирезорбтивными препаратами, поскольку не только тормозят потерю костной массы, но и снижают интенсивность боли в костях, риск развития переломов. Помимо этого показанием к назначению активных метаболитов витамина D являются выраженная гипокальциемия, псевдо- и гипопаратиреоз, хроническая почечная недостаточность, в том числе ее терминальная форма, а также хроническая болезнь почек со СКФ < 60 мл/мин, высокий риск падений у пожилых пациентов [2, 20, 21].

В ряде исследований активные метаболиты витамина D продемонстрировали лучшую эффективность по сравнению с нативным витамином D для снижения риска падений, особенно у лиц со сниженной СКФ [22]; при компенсации дефицита 25(ОН)D у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [23] и диабетической нефропатией [24].

Назначая препараты нативного витамина D в возрасте 45 лет и старше, а также на фоне коморбидных состояний или сопутствующей терапии лекарственными средствами, влияющими на результативность витамина D, следует учитывать, что возможны нарушения всасывания витамина D в

кишечнике, ухудшение его метаболизма в печени или почках, в том числе из-за снижения клиренса креатинина. При этом активные метаболиты витамина D, такие как кальцитриол и альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева®), имеют преимущества по сравнению с нативными формами, так как для превращения в активный D-гормон нужны только в одном этапе гидроксилирования в печени и не зависят от снижения СКФ [19, 25]. Однако кальцитриол хоть и является эффективным даже при тяжелых поражениях печени, из-за особенностей фармакокинетики должен применяться 2–3 раза в сутки для поддержания терапевтической концентрации, кроме того, он имеет достаточно узкое терапевтическое окно и нередко вызывает неблагоприятные реакции. Альфакальцидол же является пролекарством, с чем связывают меньшее число побочных эффектов в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии. В отличие от кальцитриола после поступления в организм он не оказывает немедленного эффекта на всасывание кальция в кишечнике, его действие осуществляется после этапа гидроксилирования в печени. Средняя терапевтическая доза альфакальцидола у пациентов с нормальными показателями фосфорно-кальциевого обмена составляет 0,5–1 мкг/сут, препарат может быть назначен однократно.

Таким образом, препараты активных метаболитов витамина D, такие как альфакальцидол, оказывают лечебные эффекты при разных типах и формах остеопороза, снижают риск падений, могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоретическими средствами (например, с бисфосфонатами, средствами менопаузальной гормональной терапии) и солями кальция. Широкие возможности подбора индивидуальных дозировок препарата Альфа Д₃-Тева® (альфакальцидол) позволяют свести к минимуму риск развития побочных эффектов. А высокая терапевтическая результативность препарата в предупреждении возникновения новых переломов, устранении болевого синдрома и снижении частоты падений способствует повышению качества жизни пациентов всех возрастов.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И.Беневоленской, О.М.Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Klinicheskie rekomendatsii. Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Pod red. L.I.Benevolenskoi, O.M.Lesniak. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (7): 1911–30. Doi: 10.1210/jc.2011-0385.
3. Казюлин А.Н. Витамин D. М.: ГОУ НТЦ АМТ, 2007. / Kaziulin A.N. Vitamin D. M.: GOU NTTs AMT, 2007. [in Russian]
4. Henderson L, Irving K, Gregori J et al. The National Diet and Nutrition Survey: Adults aged 19-64 years. Volume 3: Vitamin and mineral intake and urinary analysis. London: The Stationery Office, 2003.
5. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and related fractures. Eur J Clin Invest 1996; 26: 436–42.
6. Торопцова Н.В. Эпидемиология, первичная профилактика и лечение постменопаузального остеопороза в условиях поликлиники. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. / Toroptsova N.V. Epidemiologia, pervichnaia profilaktika i lechenie postmenopauzal'nogo osteoporozu v usloviakh polikliniki. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2007. [in Russian]
7. Бахтиярова С.А., Лесняк О.М. Дефицит витамина D среди пожилых людей. Общая врачебная практика. 2004; 1: 26–32. / Bakhtiarova S.A., Lesniak O.M. Defitsit vitamina D sredi pozhylykh liudei. Obshchaia vrachebnaia praktika. 2004; 1: 26–32. [in Russian]
8. Holick MF. McCollum Award Lecture 1994. Vitamin D – New horizons for the 21 century. Am J Clin Nutr 1994; 60: 610–30.
9. Марченкова Л.А. Остеопороз: достижения и перспективы. Материалы Всемирного конгресса по остеопорозу, 15–18 июня 2000 г. (Чикаго, США). Остеопороз и остеопатия. 2000; 3: 2–5. / Marchenkova L.A. Osteoporoz: dostizheniia i perspektivy. Materialy Vsemirnogo kongressa po osteoporozu, 15–18 iunija 2000 g. (Chikago, SShA). Osteoporoz i osteopatii. 2000; 3: 2–5. [in Russian]
10. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr 2008; 88: 582S–6S.
11. Cranney C, Horsely T, O'Donnell S et al. Effectiveness and safety of vitamin D. Evidence Report/Technology Assessment No. 158 prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02.0021. AHRQ Publication

- No. 07–E013. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
12. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study. *J. Bone Miner Res* 2004; 19: 270–8.
 13. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 339: b3692. Doi: 10.1136/bmj.b3692.
 14. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-8. / Normy fiziologicheskikh potrebnosti v energii i pishchevykh veshchestvakh dlia razlichnykh grupp naseleniia Rossiiskoi Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.2432-8. [in Russian]
 15. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник. М.: МЦФЭР, 2004. / Spirichev V.B. Vitaminy, vitaminopodobnye i mineralnye veshchestva: Spravochnik. M.: MTsFER, 2004. [in Russian]
 16. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21 (7): 1151–4.
 17. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011; 3 (1): 53–64.
 18. Holick MF Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
 19. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В. Альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева) – препарат с многокомпонентным действием на снижение риска переломов. Остеопороз и остеопатия. 2008; 1: 22–8. / Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.Ia., Sosunova N.V. Al'fakal'tsidol (Al'fa D₃-Teva) – preparat s mnogokomponentnym deistviem na snizhenie riska perelomov. Osteoporoz i osteopatii. 2008; 1: 22–8. [in Russian]
 20. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
 21. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. Эффективная фармакотерапия. 2013; 2: 14–29. / Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.Ia. Vitamin D v terapii osteoporoza: ego rol' v kombinatsii s preparatami dlia lecheniia osteoporoza, vneskeletnye efekty. Effektivnaia farmakoterapiia. 2013; 2: 14–29. [in Russian]
 22. Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcific Tissue Int* 2008; 82: 102–7.
 23. Del Valle E, Negri AL, Fradinger E et al. Weekly high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency/insufficiency in hemodialysis patients: A pilot trial. *Hemodial Int* 2014. Doi: 10.1111/hdi.12209.
 24. Mager DR, Jackson ST, Hoffmann MR et al. Vitamin D supplementation and bone health in adults with diabetic nephropathy: the protocol for a randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord* 2014; 14 (66). Doi: 10.1186/1472-6823-14-66.
 25. Дыдыкина И.С. Роль витамина D в лечении остеопороза. Современ. ревматология. 2008; 1: 12–6. / Dydykina I.S. Rol' vitamina D v lechenii osteoporoza. Sovrem. revmatologiya. 2008; 1: 12–6. [in Russian]
 26. Poole Arcangelo V, Peterson AM. Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach 2013; 536: 56.
 27. Лесняк О.М. Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2014; 1 (10). / Lesniak O.M. Effektivnost' i bezopasnost' al'fakal'tsidola v lechenii osteoporoza i preduprezhdenii perelomov: obzor sovremennykh dannykh. Effektivnaia farmakoterapiia. Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya. 2014; 1 (10). [in Russian]
 28. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. РМЖ. 2009; 17 (7): 477–86. / Shvarts G.Ia. Defitsit vitamina D i ego farmakologicheskaya korrektsiia. RMZh. 2009; 17 (7): 477–86. [in Russian]
 29. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа Д₃ Тева®, ЛСР-007813/10. / Instrukttsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Al'fa D₃ Teva®, LSR-007813/10. [in Russian]
 30. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21 (7): 1121–32.
 31. Richy F, Schacht E, Bruyere O et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures – a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 176–86.
 32. Ringe JD, Dorst A, Faber H et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 2004; 24: 63–70.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дыдыкина Ирина Степановна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. по изучению безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой. E-mail: dydykina_is@mail.ru

Дыдыкина Полина Сергеевна – мл. науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

Коваленко Алексей Анатольевич – мл. науч. сотр. лаб. хронического воспаления и микроциркуляции ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии