

Дефицит витамина D: скелетные и внескелетные нарушения и их коррекция альфакальцидолом

И.С.Дыдыкина^{✉1}, П.С.Коваленко¹, А.А.Коваленко²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34А;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[✉]dydykina_is@mail.ru

В статье представлены сведения о физиологической роли витамина D и основных причинах дефицитных состояний. Описаны особенности метаболизма нативной и активной форм витамина D, в том числе в зависимости от возраста и коморбидных состояний. Указаны основные показания для назначения активных метаболитов витамина D. Отмечено, что альфакальцидол по причине отсутствия метаболизма в почках демонстрирует большую клиническую эффективность по сравнению с нативным витамином D в лечении различных типов остеопороза при схожем профиле безопасности. Альфакальцидол в виде монотерапии входит в клинические рекомендации по терапии данного заболевания в отличие от нативного витамина D, так как продемонстрировал более выраженный эффект в отношении повышения минеральной плотности кости, сокращения риска падений, уменьшения переломов и значимое снижение болевого синдрома. Широкие возможности подбора индивидуальных дозировок препарата Альфа D₃-Тева (альфакальцидол) позволяют свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов всех возрастов.

Ключевые слова: дефицит витамина D, причины дефицита витамина D, остеопороз, остеопоротические переломы, нативный витамин D, активные метаболиты витамина D, метаболизм витамина D, альфакальцидол.

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А. Дефицит витамина D: скелетные и внескелетные нарушения и их коррекция альфакальцидолом. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 82–87. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.82-87

Review

Vitamin D deficiency: skeletal and non-skeletal disorders and its treatment with alfacalcidol

I.S.Dydykina^{✉1}, P.S.Kovalenko¹, A.A.Kovalenko²

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

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

[✉]dydykina_is@mail.ru

Abstract

The article presents data on physiological role of vitamin D and primary causes of its deficiency. Aspects of native and active vitamin D forms metabolism including its dependence on age and comorbid conditions are discussed. Primary indications for active vitamin D metabolites prescription are described. It is noted that compared with native vitamin D alfacalcidol demonstrates better clinical effectiveness in different types of osteoporosis treatment due to the absence of its metabolism in kidneys and the safety profiles of the medications are similar. Unlike native vitamin D alfacalcidol monotherapy is included in clinical recommendations for this disorder treatment as it demonstrated better effectiveness in bone mineral density increase, risk of falls and fractures reduction, as well as significant relief of pain syndrome. Broad opportunities of Alpha D₃-Teva® individual dosage (alfacalcidol) allow to minimize risk of adverse effects development that together with new fractures prevention, pain syndrome reduction and motor activity improvement results in quality of life of patients of all ages improvement.

Key words: vitamin D deficiency, vitamin D deficiency causes, osteoporosis, osteoporotic fracture, native vitamin D, vitamin D active metabolites, vitamin D metabolism, alfacalcidol.

For citation: Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A. Vitamin D deficiency: skeletal and non-skeletal disorders and its treatment with alfacalcidol. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 82–87. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.82-87

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. При этом среднее «потребление» в разных странах колеблется от 2,5 до 11,2 мкг/сут и не обеспечивает суточную потребность в витамине, создавая его дефицит [1]. Дефицит витамина D диагностируется при значениях 25-гидроксивитамина D – 25(ОН)D < 20 нг/мл в сыворотке крови; уровень 25(ОН)D > 20 нг/мл, но менее 30 нг/мл расценивается как недостаточность витамина D; концентрация 25(ОН)D > 30 нг/мл соответствует оптимальному уровню витамина D [2].

Витамин D₃ (холекальциферол) синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения β-диапазона и тепла и практически не зависит от поступления извне. Примерно 80% витамина D в организме образуется эндогенно, и только около 20% поступает из экзогенных источников (питание и биологически активные добавки). Витамин D₂ (эргокальциферол) организм получает с пищей и содержится преимущественно в рыбьем жире, жир-

ных сортах рыбы (сельдь, скумбрия, лосось), сливочном масле, молоке, злаковых растениях, яичном желтке.

После синтеза в толще кожи витамин D гидроксيليруется в печени до неактивного метаболита – 25(ОН)D. Это основной циркулирующий в крови метаболит. 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. Для проявления физиологической активности 25(ОН)D метаболизируется (гидроксيليруется) в почках до активной формы – 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(ОН)₂D], называемой также D-гормоном и кальцитриолом. Регуляция синтеза 1,25(ОН)₂D в почках осуществляется циркулирующим в крови паратиреоидным гормоном (ПТГ), на концентрацию которого, в свою очередь, по механизму обратной связи оказывает влияние как уровень самого D-гормона, так и концентрация кальция в плазме крови. Образование 1,25(ОН)₂D увеличивается под действием ПТГ, кальция и фосфора сыворотки

крови. Измерение в плазме крови $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ не может являться индикатором запасов витамина D, так как вещество имеет короткий период полураспада (менее 4 ч) и жестко регулируется уровнями ПТГ в зависимости от содержания кальция и фосфора [3]. К тому же концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови обычно не снижается до тех пор, пока дефицит витамина D не достигнет критических значений [2–5]. В кишечнике $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ регулирует активное всасывание поступающего с пищей кальция – процесс, почти полностью зависящий от действия этого гормона, а в почках он регулирует, наряду с другими кальциемическими гормонами, реабсорбцию кальция.

Витамин D является стероидным гормоном, а его активный метаболит $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ – лигандом для факторов транскрипции. Внутриклеточный VDR (рецептор к витамину D) обнаруживается практически во всех тканях организма человека. Многие клетки имеют рецепторы к витамину D, а в некоторых тканях присутствует собственная 1α -гидроксилаза для образования активной формы D-гормона, и они могут локально генерировать высокие внутриклеточные концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ для своих потребностей. Экспрессия большого количества генов, кодирующих белки, которые участвуют в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток, регулируется также витамином D [2, 5]. Все эффекты последнего, прежде всего регулирование экспрессии генов, реализуются благодаря VDR. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ распознается своим рецептором на остеобластах, вызывая экспрессию лиганда рецептора активатора ядерного фактора κB (receptor activator of nuclear factor κB ligand – RANKL). RANK, являясь рецептором для RANKL на преостеокластах, связываясь с лигандом, способствует образованию зрелых остеокластов из предшественников. Соответственно, остеокласты мобилизуют кальций и фосфор из костной ткани в процессе резорбции, поддерживая тем самым нормальный уровень этих макроэлементов в крови. D-гормон повышает активность остеобластов и способствует минерализации костного матрикса, формированию микропорозости в костях и заживлению микропереломов, что повышает прочность и плотность костной ткани.

Недостаточное образование витамина D может привести к снижению уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, что способствует нарушению всасывания кальция. Сокращение уровня кальция в плазме крови и уменьшение $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, в свою очередь, может спровоцировать пролиферацию клеток паращитовидной железы и увеличение секреции ПТГ. Возникший вторичный гиперпаратиреоз вызывает остеокластическую резорбцию кости, нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижение ее плотности и изменение костной архитектуры, что, в свою очередь, приводит к остеопорозу (ОП) и повышению риска развития переломов [5, 6].

ОП – заболевание костной ткани, которое характеризуется уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники кости, снижением ее прочности и повышением риска возникновения переломов. Именно переломы, связанные с ОП, представляют огромную социальную и экономическую проблему, являются причиной низкого качества жизни больных, инвалидизации и преждевременной смерти. В России не менее 30% женщин и 24% мужчин в возрасте 50 лет и старше имеют ОП [7].

Эпидемиологические исследования, посвященные изучению содержания $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови, выявили дефицит витамина D более чем у 30–50% населения в разных странах мира [8–11]. Недостаточность и дефицит витамина D распространены повсеместно, но наиболее часто встречаются на Среднем Востоке и в Южной Азии. У пожилого населения Европы недостаточность витамина D чаще выявляется в южных странах, чем северных, и более характерна для женщин, чем для мужчин [12]. Частота не-

достаточности и дефицита витамина D в популяции увеличивается с возрастом.

Среди основных причин дефицита витамина D рассматриваются:

- снижение синтеза витамина D в коже (использование солнцезащитных кремов, пигментация кожи, ношение одежды, закрывающей большую часть поверхности кожи, зимний период и сокращение светлого времени суток и др.);
- недостаток поступления витамина D с продуктами питания;
- нарушение функции печени и билиарного тракта;
- ожирение;
- у новорожденных: дефицит витамина D у матери и как следствие – низкое его содержание в материнском молоке;
- снижение синтеза витамина D при нарушении функции печени – $25(\text{OH})\text{D}$ – или почек – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$;
- повышенная экскреция $25(\text{OH})\text{D}$ и витамин D-связывающего белка при нефротическом синдроме гломерулонефрита;
- патология желудочно-кишечного тракта и снижение всасывания (целиакия, муковисцидоз, болезнь Уиппла, эрозивно-язвенный колит, состояния после оперативного лечения желудка или кишечника и др.);
- применение глюкокортикоидов или антиконвульсантов в терапии;
- коморбидная патология (первичный гиперпаратиреоз, гипертиреоз, саркоидоз, онкогенная остеомалация) [5, 13, 14].

Дефицит витамина D наиболее часто отмечается у детей, подростков и лиц пожилого возраста, особенно среди тех, кто проживает в странах и на территориях с низкой естественной инсоляцией (севернее 40° долготы в Северном полушарии) и/или у несоблюдающих правила рационального питания (сбалансированной диеты). В возрасте 65 лет и старше наблюдается 4-кратное снижение способности образовывать витамин D в коже [15, 16]. Определенный негативный вклад в развитие дефицита привносят хронические заболевания (щитовидной железы, печени, желудочно-кишечного тракта, почек), прием противосудорожных и других лекарственных средств.

Установлены статистически значимые корреляции между недостаточностью $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови и снижением минеральной плотности кости (МПК). Так, на шведской когорте, в состав которой вошли 14 738 женщин, а наблюдение продолжалось 19 лет, продемонстрировано, что более высокое содержание и потребление витамина D в рационе питания коррелировало с более высоким его содержанием в сыворотке крови и с более высокими показателями МПК [17]. В популяционном исследовании корейских ученых (смешанная когорта из 1451 мужчины и 1870 женщин) установлено, что низкий уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови (менее 20 нг/мл) достоверно ассоциировался с высоким риском возникновения ОП и снижением МПК [18]. Исследование другой корейской популяционной когорты (2305 человек в возрасте 50–79 лет) подтвердило взаимосвязь между низким уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови, снижением МПК и высоким риском возникновения ОП. Согласно данным опроса, проведенного во Франции среди пациенток с установленным диагнозом ОП, у 50% из них имела недостаточность витамина D [19]. Несмотря на жаркий климат в ближневосточном регионе (Саудовская Аравия), отмечена высокая встречаемость дефицита витамина D и ОП [20].

Снижение содержания D-гормона ведет к нарушению функции нервно-мышечного аппарата, так как проведение импульсов от двигательных нервов к поперечно-полосатой мускулатуре и сократимость последней являются кальцийзависимыми процессами. Рецепторы к $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ присутствуют в мембране мышечных клеток, где и регулируют транспорт кальция и фосфора, 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.

Влияние витамина D на риск падений изучено в двух больших метаанализах. Так, M.Murad и соавт. показали статистически значимое снижение риска падений в 26 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) при применении витамина D. Этот эффект был более значимым у пациентов с дефицитом витамина D [21]. H.Bischoff-Ferrari и соавт. провели метаанализ на основании 8 РКИ с 2426 участниками. В результате было показано, что у пациентов с уровнем 25(OH)D ≥ 60 нмоль/л в сыворотке крови относительный риск падений снижался на 23% [22]. Применение активного метаболита витамина D – альфакальцидола – в дозировке 1 мкг в день у пожилых женщин (средний возраст 75 лет) в течение 9 мес способствовало снижению количества падений (отношение шансов 0,46; 95% доверительный интервал 0,26–0,99, $p=0,04$) по сравнению с группой плацебо [23].

По мнению ученых, дефицит витамина D ассоциируется не только с нарушением кальций-фосфорного обмена и нервно-мышечной проводимости, но и функции иммунной системы, прогрессированием кожных, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, системного воспаления, метаболического синдрома и сахарного диабета (СД), повышением смертности.

Несколько наблюдательных исследований продемонстрировали взаимосвязь между низким уровнем 25(OH)D, СД, метаболическим синдромом и ожирением [24, 25]. В метаанализе, выполненном A.Pittas и соавт. по результатам 7 когортных исследований с включением более 43 тыс. человек, была обнаружена связь между низким уровнем 25(OH)D – от 37 до 51 нмоль/л – и количеством случаев артериальной гипертонии в течение 7–8 лет наблюдения [26]. Контроль за здоровьем медицинских работников (Health Professional Follow-up Study) с участием 18 тыс. мужчин показал повышение риска инфаркта миокарда в 2,42 раза у пациентов с содержанием в крови 25(OH)D < 15 нг/мл по сравнению с лицами, у которых был 25(OH)D > 30 нг/мл [27]. Вместе с этим в систематическом обзоре J.Magnieni и соавт. [28], метаанализе M.Elamin и соавт. [29] не обнаружена связь между витамином D и артериальной гипертонией, гиперлипидемией, риском инфаркта миокарда, инсульта.

Остается открытым вопрос о том, способен ли дополнительный прием витамина D положительно влиять на выживаемость. Очевидно, что более высокий уровень 25(OH)D отмечается у людей с хорошим состоянием здоровья в целом, соблюдающих здоровый образ жизни, достаточный уровень физической активности и правильное питание. В 2007 г. в метаанализе, который объединил 18 РКИ, было показано, что общая летальность у лиц, получавших витамин D, снизилась на 7% по сравнению с группой плацебо [30]. В дальнейшем было установлено, что витамин D в комбинации с кальцием эффективнее снижал риск смерти, чем прием только витамина D [31]. Данные когортного исследования (3258 человек) свидетельствуют о том, что низкий уровень витамина D (менее 8 нг/мл, или 20 нмоль/л) ассоциировался с более высокой смертностью у пациентов по сравнению с теми, кто имел более высокие показатели 25(OH)D (более 28 нг/мл, или 69 нмоль/л) [32]. В исследовании, проведенном с участием 2878 мужчин пожилого возраста, было уточнено: наименьший риск смерти наблюдался при уровне 25(OH)D 50–75 нмоль/л [33].

По фармакологической активности препараты витамина D разделяют на две группы. В 1-ю объединены нативные

витамины D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол), а также структурный аналог витамина D₃ – дигидротаксистерол. Витамин D₂ наиболее часто используется в составе поливитаминных препаратов для детей и взрослых. По активности 1 мг витамина D₂ эквивалентен 40 000 МЕ витамина D. Обычно витамин D₂ выпускают в капсулах или таблетках по 50 000 МЕ (1,25 мг) или в масляном растворе для инъекций по 500 000 МЕ/мл (12,5 мг) в ампулах. Безрецептурные препараты для приема внутрь (растворы) содержат 8000 МЕ/мл (0,2 мг) витамина D₂. В соответствии с содержанием действующих веществ препараты этой группы относятся к пищевым добавкам, они обладают умеренной активностью. Препараты нативного витамина D показаны при D-дефиците, обусловленном недостатком инсоляции и поступления витамина D с пищей.

Во 2-ю группу входят активный метаболит витамина D₃ и его аналоги: кальцитриол, альфакальцидол и др. [5, 6, 13, 34–36]. Использование препаратов витамина D, особенно его активных метаболитов, – перспективное направление в лечении распространенных видов патологии наряду с традиционными методами терапии. Оно открывает новые возможности для практической медицины [5, 36]. За счет значительно более высокой, чем у препаратов нативного витамина D, фармакологической активности они способны преодолевать резистентность тканевых VDR к агонисту. Суточная потребность в витамине D при ОП колеблется от 800 до 2000 МЕ в зависимости от тяжести ОП, сопутствующих заболеваний и ожирения. При этом людям старше 65 лет при снижении клиренса креатинина ниже 60 мл/мин вместо нативного витамина D рекомендуются активные метаболиты или аналоги витамина D [2, 4, 7, 15, 34].

Механизм действия препаратов обеих групп аналогичен эндогенному витамину D и заключается в связывании с VDR в органах-мишенях. Активация этих рецепторов обуславливает соответствующие фармакологические эффекты (усиление всасывания кальция в кишечнике, угнетение повышенной костной резорбции и др.). Препараты витамина D относятся к числу наиболее безопасных и хорошо переносимых средств для лечения состояний, связанных с нарушением кальций-фосфорного обмена и заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как первичный и вторичный ОП, рахит, остеопороз. Это имеет большое практическое значение в связи с тем, что препараты витамина D применяются обычно длительно (месяцы и годы). При индивидуальном подборе доз препаратов витамина D на основе оценки уровня кальция в сыворотке крови риск развития побочных эффектов минимален.

Клинические наблюдения свидетельствуют, что частота неблагоприятных реакций при применении нативных витаминов D₂ и D₃, а также активных метаболитов сопоставима [37–39]. Частота гиперкальциемии на фоне терапии альфакальцидолом составляет всего 0,22% [40]. Тем не менее при назначении активных метаболитов пациентам, страдающим хронической болезнью почек, необходимо регулярно контролировать содержание кальция и фосфора в сыворотке крови (сначала 1 раз в неделю, затем 1 раз в 3–5 нед), а также активность щелочной фосфатазы [41, 42]. 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 использованием уменьшенной на 50% дозы препарата, контролируя общее состояние пациента и уровень кальция в крови [34].

Одним из значимых отличий активных метаболитов витамина D (альфакальцидола, кальцитриола) от нативной формы является отсутствие II этапа активации витамина D₃ – 1α-гидроксирования в почках. Известно, что после 40 лет скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается на 1% ежегодно, следовательно, отсутствие почечного метаболизма особенно важно для терапии пациентов стар-

ше 45 лет, а также тех, кто страдает различными хроническими заболеваниями почек [34].

Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) широко используются как в моно-, так и в комбинированной терапии ОП в сочетании с другими антирезорбтивными препаратами, поскольку не только тормозят потерю костной массы, но и снижают интенсивность боли в костях, риск развития переломов. Вместе с тем установлено, что действие кальцитриола развивается быстрее и сопровождается более выраженным гиперкальциемическим эффектом, чем у альфакальцидола, тогда как последний оказывает лучший эффект в отношении костной ткани. Кальцитриол является эффективным даже при тяжелых поражениях печени, но 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 считается пролекарством, с чем связывают меньшее число побочных эффектов в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии. В отличие от кальцитриола после поступления в организм альфакальцидол не оказывает немедленного эффекта на всасывание кальция в кишечнике, его действие осуществляется после этапа гидроксирования 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. Индивидуальный подбор дозировок кальцитриола и альфакальцидола позволяет свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов, прежде всего лиц пожилого и старческого возраста. В России наиболее широко применяется препарат альфакальцидола Альфа Д₃[®]-Тева.

За последние 25 лет было проведено не менее 45 РКИ, посвященных изучению влияния витамина D в сочетании с приемом кальция или без него на переломы. Выполнены эпидемиологические, проспективные наблюдательные исследования и метаанализы. Однако выводы неоднозначны из-за того, что витамин D применялся в низких дозах, низкой приверженности пациентов лечению, множества сопутствующих заболеваний и полипрагмазии. Исследователями установлена определенная взаимосвязь между эффективной дозировкой витамина D (800 МЕ в день и выше) и невертебральными переломами и переломами проксимального отдела бедра. Совокупный анализ 11 РКИ с участием 31 тыс. человек показал, что меньший риск невертебральных переломов наблюдался у лиц с уровнем витамина D более 60 нмоль/л по сравнению с пациентами, у которых 25(ОН)D < 30 нмоль/л (риск переломов ниже на 31%), а уменьшение риска переломов шейки бедра составило 37% [22]. Метаанализ, проведенный F.Richy и соавт., показал, что применение альфакальцидола способствовало снижению риска невертебральных переломов у пациентов с первичным и глюкокортикоидным ОП [43].

Кроме того, следует отметить, что показанием к назначению активных метаболитов витамина D также являются выраженная гипокальциемия, псевдо- и гипопаратиреоз, хроническая почечная недостаточность, в том числе ее терминальная форма, а также хроническая болезнь почек с СКФ < 60 мл/мин, высокий риск падений у пожилых пациентов [2, 4, 44]. В ряде исследований активные метаболиты витамина D продемонстрировали лучшую эффективность по сравнению с нативным витамином D при оценке уменьшения риска падений, особенно у пациентов со сниженной СКФ [37]; при компенсации дефицита 25(ОН)D у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [44] и диабетической нефропатией [45].

Таким образом, высокий уровень D-дефицита в популяции, ассоциация его с ОП и внескелетными заболеваниями (сердечно-сосудистыми, онкологическими, неврологическими, СД, метаболическим синдромом и др.) – основание для дальнейших исследований по изучению целесообразности включения активных метаболитов витамина D в комплексную программу профилактики и лечения этих заболеваний. При выборе препарата витамина D для лечения ОП необходимо учитывать возраст пациента, причину дефицита (недостаточности) витамина D, анализ сопутствующих заболеваний и проводимую терапию, функцию печени и почек. Назначая препараты нативного витамина D в возрасте 45 лет и старше, а также на фоне коморбидных состояний и сопутствующей терапии лекарственными средствами, влияющими на эффективность витамина D, следует учитывать, что возможны нарушения его всасывания в кишечнике, метаболизма в печени или почках. Активные метаболиты витамина D, такие как альфакальцидол (Альфа Д₃[®]-Тева), имеют преимущества по сравнению с нативными формами, так как для превращения в активную форму (D-гормон) нуждаются только в одном этапе гидроксилирования в печени и не зависят от снижения СКФ [22, 34–36]. Препараты активных метаболитов витамина D оказывают лечебный эффект при разных типах и формах ОП, снижают риск падений, могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоротическими средствами (например, с бисфосфонатами, средствами заместительной гормональной терапии) и солями кальция. Благодаря активной форме, отсутствию гидроксилирования в почках альфакальцидол демонстрирует большую клиническую эффективность при лечении ОП по сравнению с нативным витамином D при схожем профиле безопасности. Альфакальцидол в виде монотерапии входит в клинические рекомендации по лечению ОП, в то время как препараты нативного витамина D рассматриваются прежде всего как средство профилактики и лечения дефицитных состояний, а в комбинации с препаратами кальция – как обязательный компонент любой схемы лечения ОП для восполнения суточной потребности организма в этих веществах. Широкие возможности подбора индивидуальных дозировок препарата Альфа Д₃[®]-Тева (альфакальцидол) позволяют свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов всех возрастов.

Литература/References

1. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник. М.: МЦФЭР, 2004. / Spirichev V.B. Vitaminy, vitaminopodobnye i mineralnye veshstva. Spravochnik. M.: MCFER, 2004. [in Russian]
2. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Беляя Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016; 62 (4): 60–84. / Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. i dr. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj associacii endokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike deficita vitamina D u vzroslyh. Problemy endokrinologii. 2016; 62 (4): 60–84. [in Russian]
3. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr 2008; 88: 582S–6S.
4. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Benevolenskaya L.I., Lesnyak O.M. Osteoporoz. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
5. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. Под ред. Е.И.Гусева, И.Н.Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D – smena paradigmy. Pod red. E.I.Guseva, I.N.Zaharovo. M.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]
6. Зоткин Е.Г., Шварц Г.Я. Возможности клинического применения витамина D и его активных метаболитов. Эффективная фармакотерапия. 2013; 38: 50–9. / Zotkin E.G., Shvarg G.Ya. Vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya vitamina D i ego aktivnyh metabolitov. Effektivnaya farmakoterapiya. 2013; 38: 50–9. [in Russian]
7. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; с. 146–63. / Benevolenskaya L.I., Lesnyak O.M. Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Klinicheskie rekomendacii. M.: GEOTAR-Media, 2005; s. 146–63. [in Russian]
8. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. Ann Epidemiol 2009; 19 (2): 73–8.
9. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM. MLM prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. Pediatrics 2009; 124: 362–70.
10. Lee J, Smith JR, Philipp BL et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. Clin Pediatr (Phila) 2007; 46: 42–4.
11. Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э. и др. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России (результаты многоцентрового исследования – зима 2013–2014 гг.). Педиатрия. 2014; 93 (2): 75–80. / Zaharova I.N., Malcev S.V., Borovik T.E. i dr. Nedostatochnost vitamina D u detej ranнего vozrasta v Rossii (rezultaty mnogo-centrovogo issledovaniya – zima 2013–2014 gg.). Pediatriya. 2014; 93 (2): 75–80. [in Russian]
12. Van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H et al. Serum Vitamin D concentrations among elderly people in Europe. Lancet 1995; 346 (8969): 207–10.
13. Holick MF. Vitamin D deficiency. New Engl J Med 2007; 357: 266–81.
14. Kulie T, Groff A, Redmer J et al. Vitamin D. An evidence-based review. J Am Board Family Med 2009; 22 (6): 698–706.
15. 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
16. Henderson L, Irving K, Gregori J et al. The National Diet and Nutrition Survey: Adults aged 19–64 years. Vol. 3: Vitamin and mineral intake and urinary analysis. The Stationery Office. London, 2003.
17. Snellman GL, Byberg L, Lemming EW et al. Long-term dietary vitamin D intake and risk of fracture and osteoporosis: a longitudinal cohort study of Swedish middle-aged and elderly women. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99 (3): 781–90.
18. Hwang YC, Ahn HY, Jeong IK et al. Optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for bone health in older Korean adults. Calcified Tissue Int 2013; 92 (1): 68–74.
19. Chernichow S, Fan T, Nocea G, Sen SS. Calcium and vitamin D intake by postmenopausal women with osteoporosis in France. Curr Med Res Opin 2010; 26 (7): 1667–74.
20. Ardawi MS, Sibiany AM, Bakhsh TM et al. High prevalence of vitamin D deficiency among healthy Saudi Arabian men: Relationship to bone mineral density, parathyroid hormone, bone turnover markers, and lifestyle factors. Osteoporos Int 2012; 23 (2): 675–86.
21. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO et al. The effect of vitamin D on falls. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (10): 2997–3006.
22. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2009; 339: b3692. DOI: 10.1136/bmj.b3692
23. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. J Am Geriatr Soc 2004; 52: 230–6.
24. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92 (6): 2017–29.
25. De Boer IH, Tinker LF, Connelly S et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. Diabetes Care 2008; 31 (4): 701–7.
26. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. Ann Intern Med 2010; 152 (5): 307–14.
27. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25OHD and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. Arch Intern Med 2008; 168 (11): 1174–80.
28. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2005; 15 (3): 188–97.
29. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (7): 1931–42.
30. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2007; 167 (16): 1730–7.
31. Rejnmark L, Avenell A, Masud T et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97 (8): 2670–81.
32. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all cause and cardiovascular mortality. Arch Intern Med 2008; 168 (12): 1340–9.

33. Johansson H, Oden A, Kanis J et al. Low serum vitamin D is associate with increased mortality in elderly men: MrOS Sweeden. *Osteoporos Int* 2012; 23 (3): 991–9.
34. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *PMЖ*. 2009; 17 (7): 477–86. / Shvarc G.Ya. Deficit vitamina D i ego farmakologicheskaya korrekciya. *RMZh*. 2009; 17 (7): 477–86. [in Russian]
35. Шварц Г.Я. Типы дефицита витамина D и их фармакологическая коррекция. Лекарственные средства. *Прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия*. 2011; 2 (3): 33–42. / Shvarc G.Ya. Tipy deficiita vitamina D i ih farmakologicheskaya korrekciya. *Lekarstvennye sredstva. Prikladnaya farmakologiya i personalizirovannaya farmakoterapiya*. 2011; 2 (3): 33–42. [in Russian]
36. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005. / Shvarc G.Ya. Vitamin D i D-gormon. М.: Anaharsis, 2005. [in Russian]
37. Richey 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.
38. Richey 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 (3): 176–86.
39. 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.
40. Orimo H. *Akt Rheumatol* 1994; 19 (Suppl.): 27–30.
41. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21(7): 1121–32.
42. Лесняк О.М. Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных. Эффективная фармакотерапия. *Ревматология, травматология и ортопедия*. 2014; 10 (1): 16–22. / Lesnyak O.M. Effektivnost i bezopasnost alfakalcidola v lechenii osteoporoza i preduprezhdenii perelomov: obzor sovremennyh dannyh. *Effektivnaya farmakoterapiya. Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya*. 2014; 10 (1): 16–22. [in Russian]
43. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticoid-induced osteoporosis: meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004; 15 (4): 301–10.
44. 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
45. 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 Dis* 2014; 14: 66. DOI: 10.1186/1472-6823-14-66

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Коваленко Полина Сергеевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: polina_dydykina@mail.ru

Коваленко Алексей Анатольевич – глав. врач санатория «Звенигород» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: alexsey-kovalenko@yandex.ru