

1-ОН-витамин D₃ (Алфакалцидол®) за профилактика и лечение на остеопороза

Доц. Михаил Боянов

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, София

Настоящият обзор разглежда мястото на активния D-прохормон *Alfacalcidol* в профилактиката на костната загуба и фрактурите при различни видове остеопороза. Накратко се разглеждат патофизиологичните му предимства пред нативния витамин D, акцентът е фокусиран върху клиничните данни за ефективността. Активният D-прохормон *Alfacalcidol* има предимство пред нативния витамин D в случаите на първична остеопороза и по-специално при нейния сенилен вариант – както по отношение на повишението на КМП и костната здравина, така и по отношение честотата на паданията и на остеопорозните фрактури.

Alfacalcidol има сигурно предимство пред нативния витамин D при кортикостероид-индуцирана остеопороза основно по отношение стабилизиране на КМП; налице е тенденция за по-ниска фрактурна честота. *Alfacalcidol* има сигурно предимство пред нативния витамин D при определени заболявания като хронична бъбречна недостатъчност или хипопаратиреоидизъм. Добавянето на *Alfacalcidol* към утвърдените средства за лечение на остеопорозата и на първо място към бифосфонатите подобрява терапевтичния успех по отношение на КМП и остеопорозните фрактури.

Остеопорозата като масово скелетно заболяване обхваща огромен контингент хора. Данни за България предполагат честота между 15 и 20% от постменопаузалните жени – става дума за около 250 000 жени.¹ В европейските методични указания за диагностика и лечение на остеопорозата се посочва общият риск от остеопорозна фрактура от 40-годишна възраст до края на живота – 46,4% при жените и около 22,4% при мъжете.¹¹

Дефицитът на витамин D е добре познат етиологичен рисков фактор за бедрени фрактури, особено при възрастни хора, живеещи в домове и социални обществени.²⁴ Оказва се, че честотата на дефицита на витамин D сред хората,

търсеци съвети по повод остеопороза, е 15, 32 или 72%, ако за праг на нормата се приемат серумни нива на 25-ОН-витамин D <15, <20 и <30 ng/ml.⁸ Наше проучване сред български жени, потърсили рентгенова остеоденситометрия, показва честота на витамин D дефицита от около 36%.² Това се дължи както на намален внос с храната, така и на остаряването на кожата и съвременните препоръки за избягване на прекалено агресивно слънчево облъчване. Оказва се, че и отговорът към прилаганото антиостеопорозно лечение зависи от наситеността на организма на лекувания с витамин D. При лечение с *alendronate*, *risedronate* и *raloxifene* за 13 месеца съотношението на новопоявилите се

фрактури при лица с и без недостиг на витамин D е било 1,77 пъти.³ Приема се, че недостигът на витамин D компрометира провежданото лечение посредством понижаване на калциевата абсорбция в червата и стимулиране на парашитовидния хормон, както и чрез повишаване на склонността към падания.²⁹ Поради тази причина и при хронична бъбречна недостатъчност активните метаболити на витамин D са средство на първи избор за корекция на калциемията и хиперпаратиреоидемията.²³ В по-старите консенсуси за лечение на остеопороза за по-младите постменопаузални жени се предлагаше ежедневна заместителна доза от 400 UI витамин D, но метаанализът на *Bischoff-Ferrari* показва, че антифрактурна ефективност на лечението с витамин D се наблюдава едва при надминаване на средна дневна доза от 800 UI (виж фиг. 1).⁴ Ето защо и в последните указания на IOF/NOF дневните дози на калция, витамин D и белтъците са определени на 1000 mg, 1000 UI, 1000 mg/kg телесно тегло.¹¹

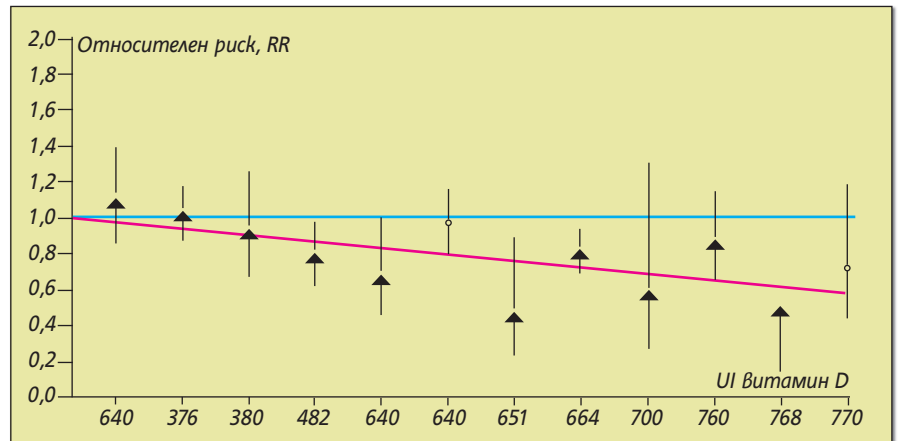
През последните десетилетия в практиката се наложи освен приложението на нативен витамин D и на негови активни метаболити. Редица проучвания изтъкват някои техни безспорни предимства пред нативния витамин D.

Патофизиологични съображения за приложението на 1-ОН-vitamin D3 (Alpfa-D3, Alfacalcidol)

След попадането си от храната в човешкия организъм или след образуването му в кожата под влияние на слънчевите лъчи витамин D се подлага на две хидроксилирания – първото се извършва в черния дроб на 25 място, а второто – в бъбрека на 1 място (виж фиг. 2).

Чернодробната хидроксилация практически не се подлага на обратна връзка и отразява набавката на витамин D. Затова и за оценка на запасите от нативен витамин D в организма се измерва именно серумно ниво на 25-ОН-vitamin D. Бъбречната хидроксилация е скоростоопределящото звено и зависи както от състоянието на бъбрека и неговата функция, така и основно от серумното ниво на паратхормона.

Старееенето като физиологичен процес засяга и бъбрека и неговата екскреторна функция. Със спадането на креатининовия клирънс под 60–70 ml/min се намалява фосфатурията и се потиска резорбцията на калций и фосфор в червата. Това води компенсаторно до лек вторичен хиперпаратиреоидизъм и ускоряване на костната обмяна. Едновременно с това намалява и хидроксилиращата функция на бъбречната 1-хидроксилаза, което води до дефицит на активния метаболит на витамин D (1,25-ОН₂ D хормон-vitamin D). По този механизъм бъбрекът съучаства в развитието на **остеопороза, която сама по себе си е изява и на промяна на калциево-фосфорната обмяна:** промени в чревната абсорбция, кожата, синтеза на витамин D, хидроксилирането на витамин D в бъбрека, и най-сетне – на остеообластите и на костното новообразуване. Към тези процеси допринася и намалената експресия и чувствителност на рецептора за витамин D (VDR).



Фиг. 1. Неverteбрален фрактурирен риск (относителен риск, RR) в зависимост от приеманата доза нативен витамин D. По Bischoff-Ferari и съпр.⁴

Лечението с Alfacalcidol е лечение с активен прохормон, а не физиологично заместване с нативен витамин D. Експерименталните и клиничните проучвания сочат редица благоприятни въздействия на Alfacalcidol, които в повечето случаи надвишават тези на нативния витамин D:²⁷

- стимулация на чревната резорбция на калций⁶;
- потискане секрецията на паращитовиден хормон;
- стимулация на остеобластната диференциация и функция – синтез на TGF-β, IGF-1, костни морфогенетични протеини (BMP) и матриксни протеини (колаген тип 1, остеокалцин, остеопонтин);
- стимулация на синтеза на остеопротегерин от остеобластите;
- модуляция на имунната система – потискане на производството на интерлевкени и тумор-некротизиращи фактори²⁷;
- подобрение на мускулната функция и понижаване на паданията – синтез на мускулен и нервни растежни фактори, потискане на синтеза на миогенни провъзпалителни фактори.¹⁷

Тези данни са били изходната точка за провежданите клинични проучвания с Alfacalcidol, които са основно в областта на постменопаузалната, сенилната и гликокортикоид-индуцираната остеопороза.

Клинични данни за ефективността на Alfacalcidol самостоятелно и сравнен с нативен витамин D или други антиостеопорозни средства

Основният проблем с оценката на проучванията с активни метаболити на витамин D обикновено е сравнително ниската бройка на участниците. Това налага в редица случаи резултатите от различните проучвания да се обединяват в метаанализи. Основен интерес към проучвания с този вид активен метаболит е бил проявяван в Япония.

Повлияване на костната минерална плътност (КМП) и костните маркери

Едно от първите гензитометрични проучвания оценява КМП на радиуса и обхваща пациенти с диагностицирана остеопороза в периода 1976–1986 г. Лечението с Alfacalcidol е провеждано в доза 0,5–1 µg дневно за срок от 5 години. Докато КМП на радиуса в нелекуваните контроли спада с около 10% за този период, то при лекуваните КМП нараства с 5–6%, т.е. разликата е сумарно около 15%.²⁸

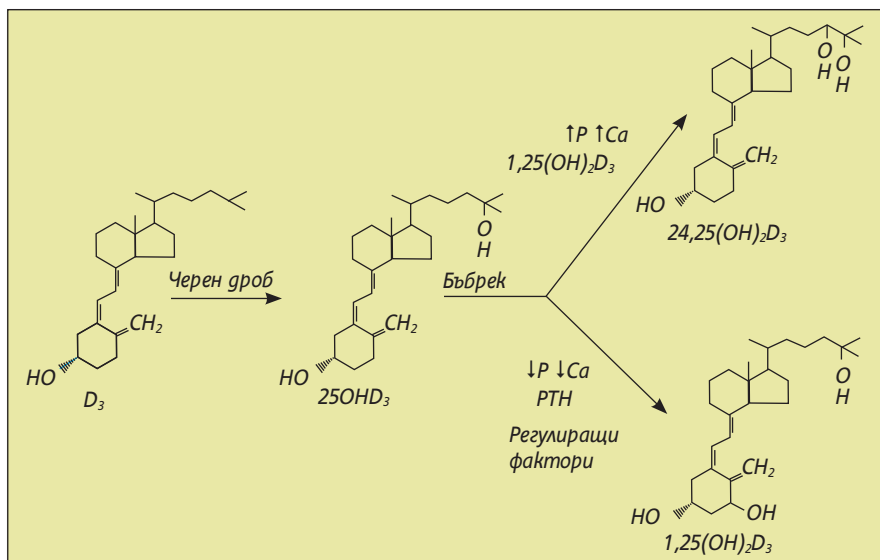
В едно по-ново сравнение, този път не с плацебо, а с нативен витамин D, за период от 18 месеца са лекувани 148 постменопаузални жени с нормални нива на витамин D.¹⁶ КМП на лумбалните прешлени на 12 и 18 месец нараст-

ва значимо с 0,017 g/cm² (2,33%) и 0,021 g/cm² (2,87%) в лекуваната с Alfacalcidol група, докато в тази с нативен витамин D повишенията са много малки (0,005 g/cm² или 0,7%) и съответни статистически незначими.

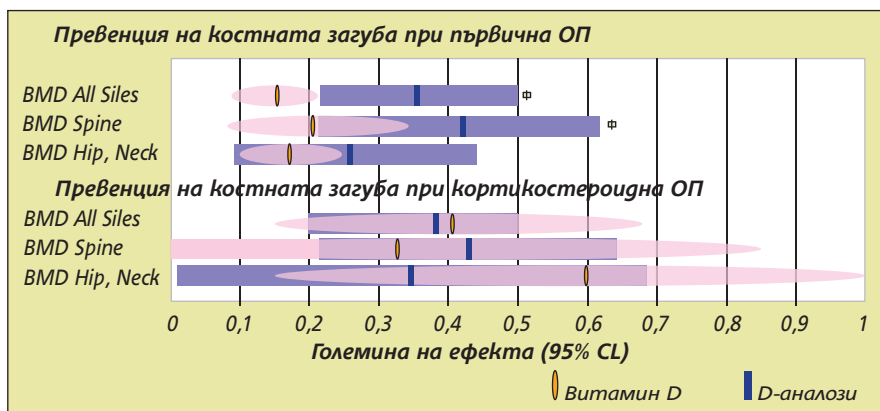
Alfacalcidol е прилаган и като профилактика на кортикостероид-индуцирана остеопороза и ефектът му върху КМП и костните маркери е сравняван с дневен прием на 500 mg калций за период от 3 години.¹³ КМП на лумбалните прешлени и бедрената шийка са спадали прогресивно в хода на проучването при приложение на калций, докато в групата на активно лечение се е наблюдавало задържане на КМП. В проучване на ефектите на Alfacalcidol и нативен витамин D при пациенти с ревматоиден артрит на четвъртата седмица се сравняват нивата на уринния маркер NTX и силата на колянната екстензия (в % от изходната).²⁶ Alfacalcidol показва по-голяма ефективност върху тези два показателя от нативния витамин D.

Честота на паданията и остеопорозните фрактури

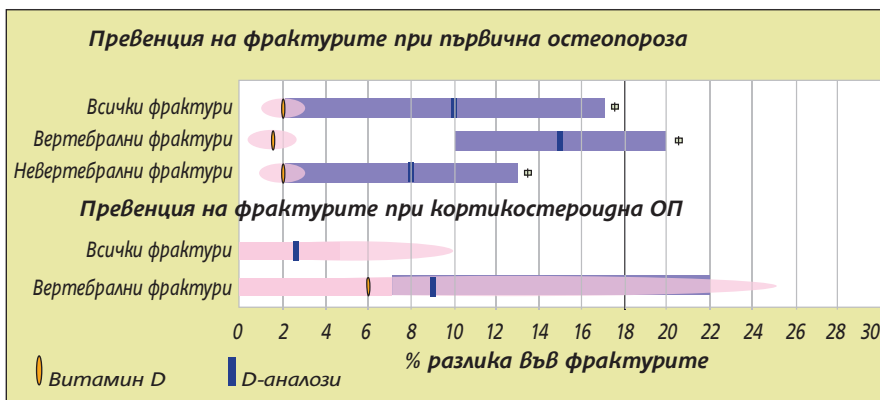
В свой системен метаанализ върху 14 проучвания с нативен витамин D, 9 – с Alfacalcidol и 10 – с calcitriol F. Richy и съпр.²⁰ установяват, че при първична остеопороза и двата аналога упражняват по-силен предпазващ ефект по отношение на фрактурите и паданията, отколкото нативния витамин D. При кортикостероид-индуцирана остеопороза и двата аналога са превентирали костната загуба по-добре, отколкото нативния витамин D (фиг. 3 и 4). При преки сравнения се е отчело понижаване на вертебралните фрактури при прием на активен метаболит. Така авторите заключават, че активните метаболити на витамин D предпазват по-силно от вертебрални фрактури в сравнение с нативен витамин D при първична остео-



Фиг. 2. Метаболитни превръщания на приетия с храната или образуван в кожата нативен витамин D



Фиг. 3. Профилактика на костната загуба при първична и кортикостероид-индуцирана остеопороза – сравнение на нативен витамин D и активни аналози (* = значимост на ефекта)²⁰



Фиг. 4. Профилактика на фрактурите при първична и кортикостероид-индуцирана остеопороза – сравнение на нативен витамин D и активни аналози (* = значимост на ефекта)²⁰

пороза и значително по-слабо при кортикостероид-индуцирана остеопороза.²⁰

На честотата на паданията при сравнение на нативен витамин D спрямо активните му метаболити F. Richy посвещава група свой метаанализ.¹⁸ Той обхваща

14 проучвания с 21 268 участници и показва, че активните аналози предпазват по-ефективно от падания (относителен риск, RR=0,79, p<0,05), отколкото нативният витамин D (относителен риск, RR=0,94, p>0,05)

В по-нов метаанализ върху

16 проучвания O'Donnell и сътр. сравняват предимствата и недостатъците на Alfacalcidol и calcitriol при предотвратяването на паданията и фрактурите.¹⁷ Alfacalcidol показва значима **редукция с 50%**, докато calcitriol няма такъв ефект. Отчита се **значимо намаление на невертебралните фрактури** (отношение на шансовете, OR=0,51) и **на честотата на паданията** (отношение на шансовете, OR=0,66) (фиг. 5–7). Предимствата на Alfacalcidol спрямо calcitriol са били основно по отношение на вертебралните фрактури и авторите на публикацията ги обясняват с удължаването на ефекта на Alfacalcidol върху костта вследствие чернодробната хидроксилация.

Подобен задълбочен метаанализ на лечението с Alfacalcidol и calcitriol при първична и кортикостероид-индуцирана остеопороза, правят отново F. Richy и сътр.¹⁹ В подгрупата с първична остеопороза и двата активни метаболита значимо са понижавали честотата на фрактурите: относителен риск, RR, за фрактура въобще – 0,56; RR за вертебрални фрактури – 0,53 и за невертебрални – 0,34. Не е имало разлика в отговора на пациентите в зависимост от изходните нива на КМП. В подгрупата с кортикостероид-индуцирана остеопороза се е доказало стабилизиране на лумбалната КМП под влияние на лечението с активни метаболити на витамин D. Така авторите заключават, че активните метаболити на витамин D **превенцират костната загуба и фрактурите при първична остеопороза, а при кортикостероид-индуцирана основното им действие е върху понижаване на костната загуба.**¹⁹

Сравнение на Alfacalcidol с други антиостеопорозни средства – самостоятелно или съчетано приложение

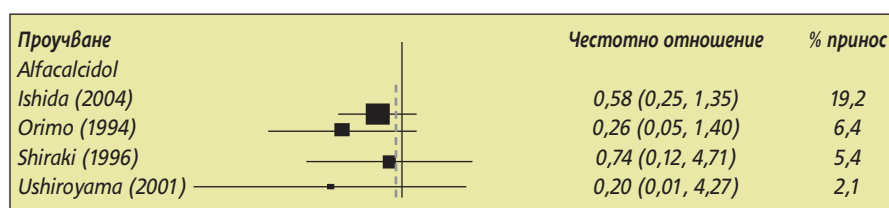
Ефектите на Alfacalcidol са изследвани в сравнение на самостоятелното му приложение и в съчетание с антирезорбтивни

средства. Така например в едно проучване върху спонгиозата на тибията при орхидектомирани плъхове се оказва, че Alendronate потиска трабекуларната костна резорбция и ендокортикалната костно разяждане като увеличава и периосталната костна апозиция, докато Alfacalcidol увеличава броя на остеобластите, потиска трабекуларната костна резорбция и повишава значително периосталното и ендокортикално костно новообразуване.¹⁰ Подобни експериментални резултати се получават и при сравнение върху плъхове на терапията с Risedronate или с Alfacalcidol.⁹

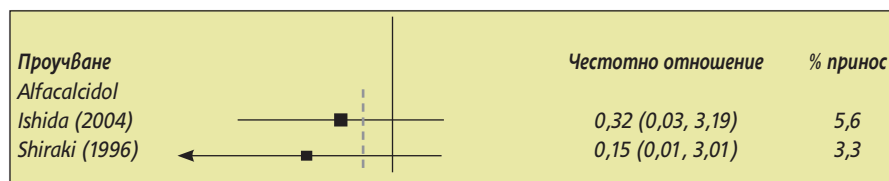
Голям е интересът към адитивното (съчетано) използване на бифосфонати и Alfacalcidol. Патолофизиологичната обосновка на това съчетание, е че активният метаболит на витамин D ще неутрализира частичното потискане на остеобластите от бифосфонатите. Това потискане в отделни случаи може да доведе до развитие на адинамична кост. На такова съчетано приложение е посветен обзорът на E. Shacht и сътр.²⁵ В него той отбелязва, че **съчетаното приложение на Alendronate в дневна доза от 10 mg или ежеседмична доза от 70 mg плюс 0,5–1,0 mg Alfacalcidol**

дневно надминава всички останали комбинации като ефект на повишаване на КМП и потискане на костните маркери. Налице е синергичен ефект с Alendronate по отношение понижаване на фрактурната честота, вероятно поради плейотропните ефекти на Alfacalcidol върху мускуло-скелетната, имунната и нервната система.²⁵

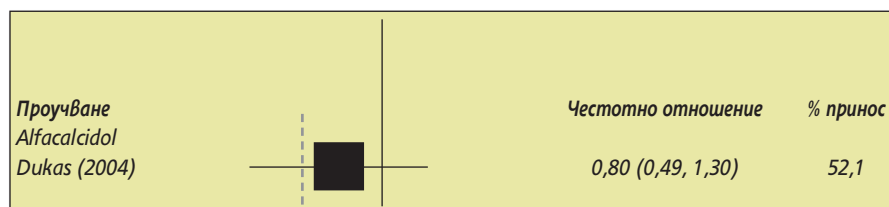
Много интересно сравнение между съчетано приложение на Alendronate 70 mg с 1 µg Alfacalcidol спрямо Alendronate 70 mg с 1000 UI vitamin D публикуват J. Ringe и сътр.²¹ В групата с обикновен витамин D на 2 година се наблюдава увеличение на КМП на лумбалните прешлени с 5,4% и на усредненото бедро – с 2,4%. В групата с Alfacalcidol съответните повишения са били значимо по-високи – 9,6% и 3,8%. Съответно на това са били различни и бройките новополучени остеопорозни фрактури – 10 в групата с обикновен витамин D, и 2 – в групата с Alfacalcidol (p>0,05). При лечение с Alfacalcidol са били наблюдавани по-малко падания, както и удвояване на бройката пациенти без болки в гърба (80% спрямо 30%). Авторите заключават, че **комбинацията Alendronate + Alfacalcidol**



Фиг. 5. Повлияване на вертебралния фрактурен риск с Alfacalcidol¹⁷



Фиг. 6. Повлияване на невертебралния фрактурен риск с Alfacalcidol¹⁷



Фиг. 7. Повлияване на честотата на паданията с Alfacalcidol¹⁷

е по-успешна по отношение на КМП, общия брой фрактури, честотата на паданията и намаляването на болките в гърба, отколкото Alendronate + нативен витамин D.²¹ Особено интригуваща е и възможността за преодоляване на евентуална резистентност към бифосфонатите посредством добавка на Alfacalcidol.⁷

Добавянето на Alfacalcidol е потенцирало и антиостеопорозните ефекти на нискодозираното хормонално заместително лечение, на интермитентното приложение на интраназален калцитонин¹² и на селективния модулятор на естрогеновия рецептор Raloxifene.¹⁴ Затова и J. Ringe озаглавява своя обзор от 2007 г. така: „Да подобрим успеха на утвърдените средства за лечение на остеопороза, като добавим активния аналог на витамин D Alfacalcidol.“²²

Изводи за клиничната практика

1. Активният D-прохормон Alfacalcidol има предимство пред нативния витамин D в случаите на първична остеопороза и по-специално при нейния сенилен вариант – както по отношение на повишението на КМП и костната здравина, така и по отношение на честотата на паданията и на остеопорозните фрактури.

2. Активният D-прохормон Alfacalcidol има сигурно предимство пред нативния витамин D при кортикостероид-индуцирана остеопороза основно по отношението на стабилизиране на КМП; нали-

це е тенденция за по-ниска фрактурна честота.

3. Активният D-прохормон Alfacalcidol има сигурно предимство пред нативния витамин D при определени заболявания, като хронична бъбречна недостатъчност или хипопаратиреоидизъм.

4. При приложение на ежедневна доза 1 µg Alfacalcidol и прием на елементарен калций наг 600 mg е уместно да се проконтролират двата показателя –

серумен и уринен калций, 6 седмици след началото на лечението и при нужда да се намали дозата на калциевия препарат или Alfacalcidol.

5. Добавянето на активния аналог на витамин D Alfacalcidol към утвърдените средства за лечение на остеопорозата, и на първо място към бифосфонатите, подобрява терапевтичния успех по отношение на КМП и остеопорозните фрактури.

Литература

1. Боянов, М. Дисертация, София, 2008.
2. Шинков, А., А.-М. Борисова, М. Боянов и сътр., *Ендокринология*, 13, 2008; 3, 112–124.
3. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al., *Osteoporos Int*. 2009; 20(2):239–44.
4. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al., *Arch Intern Med*. 2009; 169(6):551–61.
5. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al.; *N Engl J Med*. 2006; 355(7):675–84.
6. Francis RM, Boyle IT, Moniz C, et al., *Osteoporos Int*. 1996; 6(4):284–90.
7. Gaál J, Bender T, Varga J, et al., *Rheumatol Int*. 2009 Mar 24. [Epub ahead of print].
8. Guardia G, Parikh N, Eskridge T, et al., *Osteoporos Int*. 2008; 19(1):13–9.
9. Iwamoto J, Seki A, Takeda T, et al., *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2006; 52(6):393–401.
10. Iwamoto J, Seki A, Takeda T, Sato Y, Yamada H, Yeh JK., *Exp Anim*. 2006; 55(4):357–67.
11. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al., *Osteoporos Int* 2008; 19:399–428.
12. Kaskani E, Lyritis GP, Kosmidis C, et al., *Clin Rheumatol*. 2005; 24(3):232–8.
13. Lakatos P, Nagy Z, Kiss L, et al., *Z Rheumatol*. 2000; 59 Suppl 1:48–52.
14. Majima T, Komatsu Y, Shimatsu A, et al., *Endocr J*. 2008; 55(1):127–34.
15. Majima T, Shimatsu A, Komatsu Y, et al., *J Bone Miner Metab*. 2009; 27(2):168–74.
16. Nuti R, Bianchi G, Brandi ML, et al., *Rheumatol Int*. 2006; 26(5):445–53.
17. O'Donnell S, Moher D, Thomas K, et al., *J Bone Miner Metab*. 2008; 26(6):531–42.
18. Richey F, Dukas L, Schacht E., *Calcif Tissue Int*. 2008 Feb; 82(2):102–7.
19. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY., *Osteoporos Int*. 2004; 15(4):301–10.
20. Richey F, Schacht E, Bruyere O, et al., *Calcif Tissue Int*. 2005; 76(3):176–86.
21. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Rozehnal A., *Rheumatol Int*. 2007; 27(5):425–34.
22. Ringe JD, Schacht E., *Rheumatol Int*. 2007; 28(2):103–11.
23. Rodriguez M, Cañadillas S, Lopez I, et al., *J Bone Miner Metab*. 2006; 24(2):164–8.
24. Sakuma M, Endo N, Oinuma T., *J Bone Miner Metab*. 2007; 25(3):147–50.
25. Schacht E, Dukas L, Richey F., *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2007;7(2):174–84.
26. Scharla S., *Z Rheumatol*. 2006; 65(5):391–4, 396–9.
27. Scharla SH, Schacht E, Lempert UG., *J Rheumatol Suppl*. 2005; 76:26–32.
28. Shiraki M, Ito H, Orimo H., *Bone Miner*. 1993;20(3):223–34.
29. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al., *JAMA*. 2005; 294(18):2336–41.
30. Takata S, Abbaspour A, Yonezu H, Yasui N., *J Med Invest*. 2007; 54(1–2):35–40.
31. Yamada S, Takagi H, Tsuchiya H, et al., *Yakugaku Zasshi*. 2007; 127(9):1491–6.