

АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ВИТАМИНА D: ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

О. Б. ЕРШОВА, К. Ю. БЕЛОВА, А. В. НАЗАРОВА
Ярославская государственная медицинская академия



ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время с целью профилактики и лечения различных форм остеопороза используются активные метаболиты витамина D: кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D) и альфакальцидол.

Кальцитриол — самый активный метаболит витамина D, приравняемый по функциям и силе своего действия к гормонам, синтезируется из кальцидиола (25-гидроксивитамин D), который гидроксилируется в почках. Альфакальцидол представляет собой пролекарство, является предшественником кальцитриола.

Участие активных метаболитов витамина D в разнообразных физиологических процессах костной ткани обусловлено различными генетическими факторами, которые в свою очередь определяют микро- и макроархитектонику кости, ее минеральный состав, а также степень минерализации кости [1]. Именно к кальцитриолу, а не к витамину D приспособлены рецепторы в костях и других органах, через которые и реализуются все эффекты витамина D.

Доказательная база по эффективности использования активных метаболитов витамина D в области остеопороза начала формироваться уже более 20 лет назад. В настоящее время накоплены сведения об эффективности применения активных метаболитов витамина D как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами для лечения остеопороза

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами был проведен анализ данных литературы, опубликованной к марту 2008 г. В основу были положены данные Российских клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению остеопороза (2005 г.), сформулированных на основе данных, опубликованных на начало 2004 г. Кроме того, мы проанализировали информацию, касающуюся темы «Факторы риска остеопороза, переломов и падений», в ряде других Национальных рекомендаций (Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 5th edition, July 2006; University of Michigan Health System. Guidelines for Clinical Care: Osteoporosis: Prevention and Treatment. July, 2005 и Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline for Patients and Families. July 2006). Помимо этого был проведен поиск в системе медицинской литературы в библиографических базах MEDLINE и Cochrane Collaboration за период с 2004 по 2008 г.

Поисковый запрос формировался по следующим ключевым словам: остеопороз медикаментозное лечение, 1-гидрохолекальциферол, кальцитриол, аналоги и дериваты витамина D.

Последовательность отбора данных представлена на рис. 1.

Двумя экспертами было проанализировано качество полученных статей по «Опроснику качества статей» [2].

Таким образом, систематический анализ был проведен на основании вышеперечисленных клинических рекомендаций (4 источника), а также 16 статей, включающих 5 мета-анализов и 11 клинических исследований.

В существующих клинических рекомендациях отсутствуют какие-либо данные, указывающие на возможность применения активных метаболитов витамина D (кальцитриола или альфакальцидола) для профилактики как первичного, так и глюкокортикоидного остеопороза. Имеется лишь рекомендация по применению кальцитриола для профилактики потерь минеральной плотности костной ткани (МПК) после трансплантации органов, при этом измерение МПК рекомендуется проводить каждые 6 месяцев [3].

Вместе с тем клинических испытаний, изучавших влияние активных метаболитов витамина D на МПК и риск переломов, а также на риск падений, было проведено достаточно много. Суммарная оценка эффективности активных метаболитов витамина D представлена как в систематических обзорах Кохрановской библиотеки, так и в нескольких мета-анализах.

В основном изучение эффективности активных метаболитов витамина D проводилось при постменопаузальном и стероидном остеопорозе.

Активные метаболиты при постменопаузальном остеопорозе

Выполнено 3 крупных метаанализа (табл. 1,2) для оценки эффективности данных препаратов при постменопаузальном остеопорозе [4, 5, 6].

Проведенный в 2004 г. метаанализ исследований с включением 17 РКИ не выявил различий в эффективности альфакальцидола и кальцитриола ($p>0,13$).



Рис. 1.

Поиск литературы, вошедшей в систематический обзор

Таблица 1.

**Результаты применения активных метаболитов витамина D при постменопаузальном остеопорозе
(влияние на риск переломов)**

Препарат, доза	Препарат сравнения	Длительность лечения	Тип перелома	Количество исследований (пациентов)	OR, RR*, RD** (95% CI)
Gillespie et al., 2001[4]				20	OR
Кальцитриол 0,5 мкг		12 мес.	Переломы позвонков		0,49 (0,25; 0,95)
	Препараты кальция	24 мес.	Переломы позвонков		0,47 (0,26; 0,87)
	Препараты кальция	36 мес.	Переломы позвонков		0,28 (0,15; 0,52)
	Препараты кальция	36 мес.	Периферические переломы (кроме переломов бедра)		0,45(0,22- 0,90)
Papadimitropoulos et al., 2002[5]				25	RR
Кальцитриол и альфакальцидол			Переломы позвонков	8 (1130)	0,64(0,44; 0,92)
Richy F, 2004[6]		Не менее 1 года		17	RR
Кальцитриол	Альфакаль-цидол		Любые переломы		p>0,13
Кальцитриол и альфакальцидол	Плацебо или препараты кальция		Любые переломы		0,52 (0,46; 0,59)
Кальцитриол и альфакальцидол	Плацебо или препараты кальция		Переломы позвонков		0,53(0,47;0,59)
Кальцитриол и альфакальцидол	Плацебо или препараты кальция		Внепозвоночные переломы		0,34(0,16; 0,71)
Richy F. et al., 2005[7]				33	RD
Активные метаболиты			Любые переломы		10 (2;17)
Активные метаболиты			Переломы позвонков		15(10; 20)
Активные метаболиты			Внепозвоночные переломы		8(2; 13)
Активные метаболиты	Нативный витамин D		Переломы позвонков (прямые сравнительные исследования)		13,4(7,7; 19,8) p<0,05
Активные метаболиты	Нативный витамин D		Внепозвоночные переломы (прямые сравнительные исследования)		6(1;12) p<0,05

* RR — risk reduction

**RD — rate difference

Таблица 2.

**Результаты применения активных метаболитов
витамина D при постменопаузальном остеопорозе
(влияние на МПК)**

Препарат, доза	Препарат сравнения	Зона оценки МПК	Количество исследований (пациентов)	ES* (95% CI, p)
Papadimitropoulos et al., 2002[5]				2,60 (0,72; 3,40), p<0,01
Активные метаболиты		МПК всего тела	1 (39)	
Активные метаболиты 0,43 мкг		МПК позвоночника	1 (56)	-1,0 (-6,45;4,45)
Активные метаболиты 0,60-0,75 мкг		МПК позвоночника	2 (89)	4,6 (3,19; 6,01) p<0,01
Активные метаболиты 1,0 мкг		МПК позвоночника	2 (97)	2,45 (1,47; 3,42) p<0,01
Активные метаболиты 0,25-0,43 мкг		МПК предплечья	3 (240)	-0,47 (-1,17; 0,33)
Активные метаболиты 0,50-1,0 мкг		МПК предплечья	6 (206)	9,79 (3,39; 16,18) p<0,01
Активные метаболиты		МПК шейки бедра	1 (34)	2,46 (-7,8; 12,72)
Richy F, 2004 [6]			17	
Кальцитриол и альфакальцидол	Плацебо или препараты кальция	МПК в целом		0,39 (p<0,001)
Кальцитриол и альфакальцидол	Плацебо или препараты кальция	МПК позвоночника		0,43 (p<0,0001)
Richy F. et al., 2005 [7]			33	
Активные метаболиты	Плацебо	МПК в целом		0,36 (p<0,0001)
Активные метаболиты	Нативный витамин D	МПК в целом		(p<0,05)
Активные метаболиты	Плацебо	МПК позвоночника		0,43 (p=0,0002)
Активные метаболиты	Нативный витамин D	МПК позвоночника		(p=0,047)
Активные метаболиты	Нативный витамин D	МПК других локализаций		(p=0,36)

ES — effect size

Таблица 3.

**Результаты применения активных метаболитов
витамина D при стероидном остеопорозе (влияние на
риск переломов)**

Препарат, доза	Препарат сравнения	Тип перелома	Количество исследований (пациентов)	OR, RD, RR (95% CI)
Richy F, 2004 [6]				RR
Кальцитриол и альфакаль-цидол	Плацебо или препараты кальция	Переломы позвонков	2	0,33 (0,07; 1,51)
Richy F. et al., 2005 [7]			33	RD
Активные метаболиты	Плацебо	Любые переломы		2,6 (-9,5; 4,3)
Активные метаболиты	Нативный витамин D	Переломы позвонков (прямые сравнительные исследования)		15 (6,5; 25)
De Nijs R.N., 2004 [8]			54	OR
Активные метаболиты	Плацебо, кальций и/или нативный витамин D	Переломы позвонков		0,56 (0,34; 0,92)
Активные метаболиты	Бисфосфонаты	Переломы позвонков		1,20 (0,32-4,55)

Таблица 4.

**Результаты применения активных метаболитов
витамина D при стероидном остеопорозе
(влияние на МПК)**

Препарат, доза	Препарат сравнения	Зона оценки МПК	Количество исследований (пациентов)	ES (95% CI или p)
<i>Richy F, 2004 [6]</i>				
Кальцитриол и альфакальцидол	Плацебо или препараты кальция	МПК в целом	5	0,43 (p<0,001)
<i>Richy F. et al., 2005 [7]</i>			33	
Активные метаболиты	Плацебо	МПК в целом		0,38 (p<0,0001)
Активные метаболиты	Нативный витамин D	МПК в целом		(p=0,88)
Активные метаболиты	Плацебо	МПК позвоночника		0,43 (p=0,0001)
Активные метаболиты	Нативный витамин D	МПК позвоночника		(p=0,52)
Активные метаболиты	Нативный витамин D	МПК шейки бедра (прямые сравнительные исследования)		0,31 (p=0,02)
<i>De Nijs R.N., 2004 [8]</i>			54	
Активные метаболиты	Плацебо, кальций и/или нативный витамин D	МПК позвоночника		0,35 (0,18; 0,52)
Активные метаболиты	Бисфосфонаты	МПК позвоночника		-1,03 (-1,71; -0,36)

Таблица 5.

**Результаты применения активных метаболитов
витамина D у лиц после трансплантации почки
(влияние на МПК)**

Препарат, доза	Препарат сравнения	Зона оценки МПК	Количество исследований (пациентов)	ES (95% CI или p)
<i>El-Agroudy A.E. et al., 2003 [9]</i>			1 (40)	
Альфакальцидол 0,5 мкг/сут + кальций 500 мг/сут в течение 1 года	Кальций 500 мг/сут + плацебо	МПК позвоночника		2,1% против -3,2%, p<0,05
		МПК шейки бедра		1,8% против -3,8%, p<0,05
		МПК предплечья		3,2% против -1,8%, p<0,05
<i>Torres A. et al., 2004 [10]</i>			1 (86)	
Кальцитриол 0,5 кг/48 часов 3 месяца + кальций 500 мг/сут в течение 1 года после трансплантации почки	Кальций 500 мг/сут + плацебо	МПК бедра		0,32±4,8 против -2,17±4,4, p=0,03
<i>De Sevaux R.G.L. et al., 2002 [11]</i>			1 (111)	
Альфакальцидол 0,25 мкг/сут + кальций 1000 мг/сут	Контроль	МПК позвоночника		-2,6±5,0 против -5,0±4,7, p=0,02

Таблица 6.

**Результаты сочетанного применения активных метаболитов витамина D с бисфосфонатами
(влияние на риск переломов)**

Препарат, доза	Препарат сравнения	Тип перелома	Количество исследований (пациентов)	Статистические данные
<i>Ringe J.D. et al., 2007 [12]</i>				MW, CI-LB, p:
Альфакальцидол 1 мкг/сут и алендронат 70 мг/нед и кальций 500 мг/сут.	Алендронат 70 мг/нед и кальций 1000 мг/сут. и нативный витамин D 1000 МЕ/сут	Любые переломы	1 (90)	MW= 0,63, CI-LB=0,54 p=0,01
	Альфакальцидол 1 мкг/сут и кальций 500 мг/сут.	Любые переломы	1 (90)	MW=0,62, CI-LB=0,53 p=0,02

По влиянию на риск переломов в целом были получены следующие данные: суммарная оценка эффективности этих препаратов показала снижение риска переломов любых локализаций по сравнению с контролем почти в 2 раза (ОР 0,52; 95% CI 0,46; 0,59). При этом снижение риска переломов не зависело от показателей МПК до начала лечения и от того, получали ли пациенты контрольной группы препараты кальция [6].

По влиянию активных метаболитов на риск переломов позвонков данные, полученные в этих метаанализах, достаточно однородны. Один из них, выполненный на основе 20 рандомизированных клинических исследований (РКИ), показал снижение риска переломов позвонков почти в два раза при приеме кальцитриола в дозе 0,5 мкг в день в течение 1 года по сравнению с плацебо (ОР 0,49; 95% CI 0,25; 0,95). По сравнению с препаратами кальция кальцитриол в дозе 0,5 мкг в день при приеме в течение двух лет также оказался более эффективным, снижая риск переломов почти в два раза (ОР 0,47; 95% CI 0,26; 0,87), а через три года эффект стал еще более значительным (ОР 0,28; 95% CI 0,15; 0,52) [4]. Снижение риска переломов позвонков почти в два раза при применении данной группы препаратов подтверждается и по данным двух других метаанализов (RR 0,64; 95% CI 0,44; 0,92 [5]; RR 0,53; 95% CI 0,47; 0,59 [6]).

В отношении влияния на риск внепозвоночных переломов и переломов шейки бедра имеются следующие данные. Один метаанализ демонстрирует снижение риска периферических переломов, кроме переломов проксимального отдела бедра, при длительности лечения 3 года (ОР 0,45; 95% CI 0,22; 0,90) [4]. В другом также отмечено достоверное снижение риска внепозвоночных переломов (RR 0,34; 95% CI 0,16; 0,71) [6].

Что касается сравнения влияния активных метаболитов витамина D с препаратами нативного витамина D в предупреждении переломов, проведенный в 2005 г. сравнительный метаанализ [7], включивший в себя 14 исследований по нативному витамину D, 9 — по альфакальцидолу и 10 — по кальцитриолу, показал большую эффективность первых в отношении снижения риска переломов позвонков и периферических костей при первичном остеопорозе (delta RD=13,4%, 95% CI 7,7; 19,8 для переломов позвонков и delta RD=6%, 95%

Таблица 7.

Результаты сочетанного применения активных метаболитов витамина D с бисфосфонатами (влияние на МПК)

Препарат, доза	Препарат сравнения	Зона оценки МПК	Количество исследований (пациентов)	ES (95% CI или p)
Ringe J.D. et al., 2007[12]			1 (90)	
Альфакальцидол 1 мкг/сут. и алендронат 70 мг/нед и кальций 500 мг/сут..	Алендронат 70 мг/нед, кальций 1000 мг/сут, нативный витамин D 1000 МЕ/сут	МПК позвоночника		9,6% против 5,4%, p<0,0001
	Альфакальцидол 1 мкг/сут, кальций 500 мг/сут	МПК позвоночника		9,6%против 3,0% p<0,0001
	Алендронат 70 мг/нед, кальций 1000 мг/сут, нативный витамин D 1000 МЕ/сут	МПК шейки бедра		3,8%против2,4% p=0,0002
	Альфакальцидол 1 мкг/сут, кальций 500 мг/сут	МПК шейки бедра		3,8% против 1,5%, p<0,0001
Masud T. et al., 1998[13]			1 (58)	
Кальцитриол 0,5 мкг/сут и этидронат 400 мг/сут 14 дней, затем 500 мг кальция карбоната 76 дней	Этидронат 400 мг/сут 14 дней, затем 500 мг кальция карбоната 76 дней	МПК позвоночника		5,2%(3,2;7,0)против2,7% (1,3;4,1),p<0,05
		МПК шейки бедра		2,0%(0,8;3,2) против-0,4% (-2,4;1,6),p<0,046
Barone A. et al., 2007[14]			Пациенты с вторичным гиперпара-тиреозом I (120)	
Алендронат 70 мг/нед и кальцитриол 0,5 мкг/сут.	Алендронат 70 мг/нед	МПК позвоночника		6,8±4,6 против 3,7±3,2, p<0,001

Таблица 8.

Влияние активных метаболитов витамина D на риск падений

Препарат, доза, длительность лечения	Характеристика пациентов	Количество исследований (пациентов)	Исследуемый показатель	ОР (95% CI)
Ringe J.D. et al., 2007[12]		1 (90)		MW, CI-LB, p
Альфакальцидол 1 мкг/сут и алендронат 70 мг/нед и кальций 500 мг/сут.	Алендронат 70 мг/нед и кальций 1000 мг/сут. и нативный витамин D 1000 МЕ/сут.		Риск падений	MW= 0,55, CI-LB=0,49 p=0,04
Ducas L. et al., 2004 [16]		1 (378)		
Альфакальцидол, 1 мкг/день, 36 мес.	Все пациенты		Риск падений	0,69 (0,41; 1,16)
Альфакальцидол, 1 мкг/день, 36 мес.	Пациенты, потребляющие более 512 мг/сут. кальция		Риск падений	0,45 (0,21; 0,97)
Ducas L. et al., 2005 [17]		1 (378)		
Альфакальцидол, 1 мкг/сут, 36 нед.	Пациенты с клиренсом креатинина менее 65 мл/мин		Число пациентов, подверженных падениям	0,26 (0,08;0,80)
Альфакальцидол, 1 мкг/сут, 36 нед.	Пациенты с клиренсом креатинина менее 65 мл/мин		Число падений	0,29 (0,09; 0,88)
Альфакальцидол, 1 мкг/сут, 36 нед.	Пациенты с клиренсом креатинина более 65 мл/мин		Число пациентов, подверженных падениям	0,92 (0,34; 2,52)
Альфакальцидол, 1 мкг/сут, 36 нед.	Пациенты с клиренсом креатинина более 65 мл/мин		Число падений	0,93 (0,34; 2,54)
Heike A. et al., 2004 [18]		10 (10001)		
Активные метаболиты и нативный витамин D (вместе)			Риск падений	0,87 (0,80;0,96)
Gallagher J.C., 2007[19]		1 (489)		
Кальцитриол, 0,5 мкг/сут, 36 мес.	Все пациенты		Число пациентов, подверженных падениям	0,54 (0,31-0,94)
Кальцитриол, 0,5 мкг/сут, 36 мес.	Все пациенты		Число падений	0,64 (0,49-0,83)
Кальцитриол, 0,5 мкг/сут, 36 мес.	Пациентки с клиренсом креатинина <60 мл/мин		Риск падений	0,47 (p=0,0033)
Кальцитриол, 0,5 мкг/сут, 36 мес.	Пациентки с клиренсом креатинина >60 мл/мин		Риск падений	0,70 (p=0,027)
Richy F. et al., 2008 [20]		14 (21268)		
Активные метаболиты			Риск падений	0,79 (0,64; 0,96)
Активные метаболиты	Нативный витамин D		Риск падений	p<0,05

CI 1;12 для внепозвоночных переломов, при сравнении между классами препаратов p<0,05).

В трех метаанализах проведена также оценка влияния данных препаратов на МПК [5, 6, 7]. Выявлено достоверное повышение МПК позвонков [5, 6, 7], МПК в целом [7] и МПК предплечья [5]. Влияние применения активных метаболитов на МПК шейки бедра в исследованиях не доказано [5, 7].

Метаанализ 2002 г. [5], в котором проводилась оценка влияния на МПК различных доз альфакальцидола, продемонстрировал эффективность доз более 0,5 мкг на МПК предплечья и более 0,6 мкг — на МПК позвоночника, более низкие дозы не приводили к достоверному повышению МПК.

Кроме того, эффективность активных метаболитов витамина D достоверно превышала таковую у нативного витамина D в этих локализациях (МПК в целом: активные метаболиты ES=0,36 против ES=0,17 для нативного витамина D, p<0,05; по МПК позвоночника 0,43 против 0,21, p<0,05). При оценке МПК других локализаций достоверной разницы между данными группами препаратов получено не было (p=0,36) [7].

Активные метаболиты витамина D при стероидном остеопорозе

В связи с тем что в клинической практике активные метаболиты витамина D чаще всего назначаются при заболеваниях, в комплексной терапии которых используются глюкокортикоиды (диффузные заболевания соединительной ткани, бронхиальная астма, при трансплантации органов, воспалительные заболевания кишечника), этой проблеме было посвящено достаточно много клинических испытаний (табл. 3, 4).

Что касается снижения риска переломов, данные проведенных метаанализов несколько противоречивы. По сравнению с приемом плацебо или препаратами кальция в двух метаанализах не получено достоверного снижения риска переломов позвонков (RR 0,33; 95% CI 0,07; 1,51) [6] и любых переломов (RD 2,6; 95% CI -9,5; 4,3) [7]. Другой крупный метаанализ [8] на основании 54 клинических исследований продемонстрировал большую эффективность активных метаболитов ви-

Таблица 9.

Побочные эффекты активных метаболитов витамина D

Препарат, доза	Препарат сравнения	Побочный эффект	Количество исследований (количество пациентов)	ОР, RR (95% CI)
Papadimitropoulos et al., 2002 [5]			12	RR
Нативный витамин D или активные метаболиты		Нежелательные явления или изменения лабораторных показателей, приводящие к исключению из исследования		1,37 (1,01; 1,88)
Активные метаболиты	Нативный витамин D	Нежелательные явления или изменения лабораторных показателей, приводящие к исключению из исследования		1,34(0,80; 2,24) против 1,40 (0,94; 2,06), $p>0,05$
Avenel A. et al., 2005 [21]				ОР
Нативный витамин D или активные метаболиты	Плацебо или кальций	Гиперкальциемия	14 (8035)	2,38 (1,52; 3,71)
Кальцитриол		Гиперкальциемия	3 (742)	14,94 (2,95;75,61)
Нативный витамин D или активные метаболиты		Гастроинтестинальные явления	7 (10188)	1,03 (0,79; 1,36)
Нативный витамин D или активные метаболиты		Почечные	9 (10107)	0,80 (0,34; 1,87)

тамина D по сравнению с нативным витамином и/или кальцием в отношении риска переломов позвонков (ОР 0,56; 95% CI 0,34; 0,92).

При сравнении эффективности использования активных метаболитов витамина D и нативного витамина D [7] была показана достоверно большая эффективность первых в отношении переломов позвонков (RD=15, 95% CI 6,5; 25).

Что касается влияния на МПК, при использовании препаратов группы активных метаболитов отмечается достоверно больший эффект в отношении МПК в целом и МПК позвоночника, чем при приеме плацебо или препаратов кальция [7,8]. Однако при сравнении с нативным витамином D получены противоречивые результаты: в одном метаанализе продемонстрировано достоверное преимущество группы активных метаболитов в отношении МПК позвоночника [8]. В другом метаанализе не выявлено превосходства использования их в отношении МПК в целом и МПК позвоночника ($p>0,05$). Что касается МПК шейки бедра, лишь при анализе прямых сравнительных исследований при лечении активными метаболитами отмечено большее повышение в данной зоне по сравнению с нативным витамином D (ES=0,31; $p=0,02$) [7].

Применение активных метаболитов у лиц после трансплантации почки

У лиц после трансплантации органов происходят быстрые потери МПК ввиду постоянного использования иммуносупрессивной терапии (глюкокортикоиды, цитостатики), а после операции по трансплантации почек в патогенезе костных потерь большая роль отводится также наличию персистирующего гиперпаратиреоза и нарушению метаболизма витамина D. Наибольшие потери костной ткани отмечаются в первые 6—12 месяцев после перенесенной операции.

В зарубежных клинических рекомендациях содержатся данные по применению кальцитриола для профилактики потери МПК после трансплантации органов, при этом измерение МПК рекомендуется проводить каждые 6 месяцев [3]. Кроме того, было проведено несколько небольших по объему исследований, в которых в ранний срок после трансплантации почек назначались

активные метаболиты витамина D. В них была продемонстрирована эффективность данных препаратов в отношении предотвращения потерь костной ткани при назначении доз 0,5 мкг в сутки альфакальцидола [9] или 0,5 мкг кальцитриола в 48 часов [10]; доза альфакальцидола 0,25 мкг/сут. не приводила к предотвращению потерь, однако они были гораздо менее существенными, чем при отсутствии лечения [11].

Применение комбинации активных метаболитов с бисфосфонатами

Опубликованы данные по совместному использованию активных метаболитов витамина D с бисфосфонатами (алендронатом, этидронатом), однако проводившиеся исследования немногочисленны и результаты получены на очень небольших группах больных (табл. 6, 7). Комбинация препаратов исследовалась при постменопаузальном остеопорозе [12,13,15], в том числе в сочетании с вторичным гиперпаратиреозом [14].

При оценке влияния на риск переломов (табл. 6) показали эффективность комбинации альфакальцидола с алендронатом в отношении риска любых переломов [12]. Во всех исследованиях (табл.7) было отмечено преимущество использования комбинации активных метаболитов и бисфосфонатов в виде большего влияния на МПК позвоночника и шейки бедра по сравнению с использованием монотерапии данными препаратами [12, 13, 14, 15]. Кроме того, одно исследование демонстрирует преимущество комбинации алендроната и альфакальцидола по уменьшению риска падений (табл.7) по сравнению с терапией только алендронатом [12].

Влияние активных метаболитов витамина D на падения

Целый ряд исследований был проведен в последние годы по оценке влияния активных метаболитов витамина D на снижение риска падений (табл. 8). Метаанализ 2004 г., включивший в себя 10 исследований (10 001 пациент) по оценке использования как нативного витамина D, так и активных метаболитов, показал влияние этих препаратов в целом на снижение риска падений на 13% (ОР 0,87, 95% CI 0,80; 0,96), NNT(number needed to treat – число больных, которое необходимо пролечить для предотвращения одного падения) =15 (95% CI 8;

53). При этом эффект не зависел от дополнительного потребления кальция, типа витамина D, длительности терапии, пола [18].

Метаанализ 2008 г., посвященный сравнению эффективности активных метаболитов и нативного витамина D в отношении снижения риска падений, показал достоверное преимущество использования активных метаболитов (альфакальцидола и кальцитриола) по сравнению с нативным витамином D: ОР 0,79, 95% CI 0,64; 0,96 против ОР 0,94, 95% CI 0,87, 1,01 [20].

При этом было показано, что прием альфакальцидола в дозе 1 мкг/день в течение 3 лет в целом не снижал риск падений (ОР 0,69, 95% CI 0,41; 1,16), однако среди лиц, потребляющих более 512 мг/сут. кальция, снижение риска падений было достоверным (ОР 0,45, 95% CI 0,21; 0,97) [16].

Кроме того, была продемонстрирована взаимосвязь снижения риска падений на фоне приема активных метаболитов в зависимости от клиренса креатинина у больных. В одном исследовании [19] применение кальцитриола приводило к снижению риска падений на 53% ($p=0,0033$) у пациенток с клиренсом креатинина <60 мл/мин, в то время как при клиренсе креатинина >60 мл/мин снижение риска падений было менее значимым — на 30% ($p=0,027$).

Связь клиренса креатинина и риска падений на фоне приема альфакальцидола в дозе 1 мкг/сут показана и в другом исследовании [17]: при клиренсе креатинина менее 65 мл/мин отмечалось достоверное снижение числа пациентов, подверженных падениям (ОР 0,26, 95% CI 0,08; 0,80, $p=0,019$) и снижение числа падений (ОР 0,29, 95% CI 0,09; 0,88, $p=0,028$). У больных с клиренсом креатинина более 65 мл/мин достоверного влияния на падения получено не было.

Побочные эффекты активных метаболитов витамина D

Побочные эффекты на фоне приема активных метаболитов также оценивались в ряде метаанализов (табл. 9). Согласно данным одного из них при применении препаратов витамина D риск нежелательных явлений или изменений лабораторных показателей, приводящих к исключению из исследования, повышался в 1,37 (RR 1,37; 95% CI 1,01; 1,88). При этом достоверных различий по данному показателю между группами активных метаболитов и нативным витамином D получено не было, $p>0,05$ [5].

Наибольший интерес при назначении данной группы препаратов традиционно уделяется гиперкальциемии. Согласно результатам другого метаанализа, гиперкальциемия отмечалась при сравнении использования групп активных метаболитов витамина D и нативного витамина более часто, чем при приеме плацебо или кальция (14 исследований, 8035 пациентов, ОР 2,38, 95% CI 1,52; 3,71). Риск гиперкальциемии был особенно высок при применении кальцитриола (3 исследования, 742 пациента, ОР=14,94, 95% CI 2,95; 75,61). Не было отмечено нежелательных явлений при использовании препаратов витамина D со стороны желудочно-кишечного тракта (7 исследований, 10 188 пациентов, ОР 1,03, 95% CI 0,79; 1,36) или почек (9 исследований, 10 107 пациентов, ОР 0,80, 95% CI 0,34; 1,87) [21].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sambrook Ph., Cooper C. Osteoporosis. Lancet. 2006;367:2010—2018.
2. Бацинский С.Е. Методическое пособие по разработке клинических практических руководств. Москва, 2003.
3. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline for Patients and Families. July 2006
4. Gillespie et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures, associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. Gillespie et al., The Cochrane Library, Issue 2, 2004.
5. Papadimitropoulos et al. Meta-Analysis of the Efficacy of Vitamin D Treatment in Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Woman. Endocrine Reviews 23 (4), 2002: 560 — 569.
6. Richy F., Ethgen O., Bruyere O. et al. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. Osteoporos Int 2004 Apr;15(4):301—10.
7. Richy F. 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—186.
8. De Nijs RN, Jacobs JW, Algra A. et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. Osteoporos Int 2004 15(8):589—602.
9. El-Agroudy AE et al. Preventing bone loss in renal transplant recipients with vitamin D. J Am Soc Nephrol 2003 Nov;14(11):2975—9.
10. Torres A. et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. Kidney Int 2004 Feb;65(2):705—12.
11. De Sevaux RG et al. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. J Am Soc Nephrol 2002 Jun;13 (6):1608—14.
12. Ringe J.D. et al. Superiority of combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). Rheumatol Int. 2007; 27: 425—434.
13. Masud T. et al. Effects of cyclical etidronate combined with calcitriol versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. Ann Rheum Dis. 1998;57:346—349.
14. Barone A. et al. Secondary Hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. J. Am. Geriatr. Soc. 2007;55(5):752—7.
15. Ones K., Schacht E., Dukas L., Caglar N. Effects of Comdinet Treatment with Alendronate and Alfacalcidol on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Osteoporosis: A two-years, randomized, multiarm, controlled trial. The Internet Journal of Epidemiology 2007; Vol 4, Number 1.
16. Ducas L. 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. JAGS. 2004;52:230—236.
17. Ducas L. et al. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. Osteoporosis Int. 2005. 16(2):198—203.
18. Heike A. et al. Effect of Vitamin D on falls. A meta-analysis. JAMA. 2004;291:1999—2006.
19. Gallagher J.C. An Age-Related Decrease in Creatinine Clearance Is Associated with Increase in Number of Falls in Untreated Women But Not in Women Receiving Calcitriol Treatment. J of Clinical Endocrinology Metab. 2007;92(1):51—58.
20. Richy F. et al. Differential effects of D-gormon analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. Calcif. Tissue Int. 2008;82(2):102—7.
21. Avenel A. et al. Vitamin D and Vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005;20 (3):CD000227.