

УДК 616.7-61:575

С.О. Мазуренко, А.Н. Шишкин, А.А. Енькин, Н.А. Самохвалова, А.С. Гурков, К.М. Гринев, Т.М. Ивашикина, Г.Р. Сагитова

АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПЕНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет

Витамин D является важным элементом, обеспечивающим нормальную функцию различных органов и систем человека. Наряду с паратиреоидным гормоном он играет центральную роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена [1]. Глобальные изменения минерального обмена, развивающиеся при хронической болезни почек (ХБП), по мере снижения их функции достаточно быстро приводят к изменениям в скелетных структурах, сердечно-сосудистой системе, других органах и тканях и нередко приобретают системный характер [2, 3].

С совершенствованием методов заместительной терапии и увеличением продолжительности жизни пациентов с ХБП вопросы коррекции развивающихся нарушений минерального обмена приобретают все большую актуальность. Во второй половине XX столетия были разработаны так называемые активные метаболиты витамина D, которые нашли широкое применение в нефрологии, так как их действие не зависит от функции почек. Центральным элементом системы витамина D и его наиболее активным действующим метаболитом являются 1,25-дигидрохолекальциферол (1,25(OH) D₃, кальцитриол), который также получил название D-гормона. Очень быстрое и короткое действие препаратов 1,25-дигидрохолекальциферола, требующее кратного назначения в течение суток, подвигло исследователей к разработке его более удобного в применении аналога, 1-альфа-ОНD³ получившего название альфакальцидол.

Альфакальцидол - это метаболитический предшественник кальцитриола, который при попадании в организм превращается в печени, без участия почек, в D-гормон. Из существующих активных метаболитов витамина D альфакальцидол наиболее часто используется у больных с терминальной стадией хронической болезни почек во многих странах мира, включая Россию. Показаниями к назначению альфакальцидола является замещение прогрессирующего, по мере снижения функции почек, дефицита витамина D, а также профилактика и лечение вторичного гиперпаратиреоза [4]. Альфакальцидол также используется для лечения остеопороза, как первичного (например постменопаузального), так и вторичного (например индуцированного приемом глюкокортикоидов) [5]. Больные с хронической болезнью почек представляют собой группу повышенного риска в отношении развития остеопороза [6]. Главными причинами прогрессирования остеопении при хронической болезни почек получающих заместительную терапию гемодиализом

© С.О. Мазуренко, А.Н. Шишкин, А.А. Енькин, Н.А. Самохвалова, А.С. Гурков, К.М. Гринев, Т.М. Ивашикина, Г.Р. Сагитова, 2007

являются вторичный гиперпаратиреоз, активация катаболических процессов, нарушение менструального цикла [7], а основным методом профилактики и лечения вторичного остеопороза остается назначение активных метаболитов витамина D. Прогрессирование вторичного гиперпаратиреоза на определенном этапе не может быть сдержано фармакологическими средствами, и методом выбора в таких случаях становится резекция паращитовидных желез [8]. Одним из показаний для выполнения резекции паращитовидных желез является вторичный остеопороз, развивающийся на фоне гиперпаратиреоидной болезни костей.

Цель исследования - изучить влияние альфакальцидола на показатели минеральной плотности костей больных, получающих длительное лечение программным гемодиализом, в сравнении с группой таких же пациентов, не получавших лечение альфакальцидолом, и пациентами, перенесшими резекцию паращитовидных желез.

Методы исследования. Изучаемую группу пациентов составили 148 больных хронической болезнью почек (68 мужчин, 80 женщин) в возрасте от 15 до 68 лет ($43,2 \pm 10,9$), получавших лечение гемодиализом. Средняя продолжительность лечения с момента начала гемодиализа составила $43,4 \pm 27,5$ месяца, варьируя от 12 до 138 месяцев 43 пациента не получали альфакальцидол в течение как минимум одного года. 80 пациентов (39 мужчин и 41 женщина) регулярно получали лечение альфакальцидолом, средняя кумулятивная доза которого (суточная доза препарата $\times$ продолжительность приема) составила $128,9 \pm 32,2$ мкг. 25 пациентов наблюдались в течение года после резекции паращитовидных желез. Все пациенты после операции получали альфакальцидол в дозах от 0,25 до 1,0 мкг в сутки. У всех больных один раз в месяц измеряли концентрацию общего кальция, неорганического фосфата и активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Для определения концентрации интактного паратгормона применили метод его радиоиммунного анализа.

Лучевое обследование больных включало денситометрию и рентгенографию. Изменение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) оценивали методом денситометрии с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (аппарат QDR-4500 Elite фирмы Hologic, USA) в Центре диагностики и лечения остеопороза ЦМСЧ № 122. Исследование выполнялось в трех отделах скелета (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедра, предплечье). Оценивалась минеральная плотность поясничного отдела L1-L4, проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья. Для статистической обработки полученных данных применяли программу прикладного статистического анализа «StatSoft Statistica v. 6».

Результаты исследования. Средние показатели щелочной фосфатазы и паратиреоидного гормона составили соответственно $367,2 \pm 232,1$ МЕ/л и $729,8 \pm 228,4$ пг/мл, результаты денситометрического исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты денситометрического исследования больных, получающих заместительную терапию гемодиализом

Отдел скелета	МПКТ, г/см ²	Критерий Т	Остеопороз (%)	Остеопения (%)
Предплечье	$0,519 \pm 0,121$	$-1,88 \pm 1,79$	35,9	27,1
L1-L4	$0,910 \pm 0,144$	$-1,51 \pm 1,25$	22,5	35,4
Бедро	$0,832 \pm 0,151$	$-1,39 \pm 1,14$	15,1	46,3

Выраженность дефицита минеральной плотности кости (остеопении ($-2,5 < T < -1,0$) и остеопороза ($T < -2,5$)) в различных отделах скелета распределялась неравномерно. Наиболее часто остеопения и остеопороз встречались в предплечье (63 %), далее следовали поясничный отдел позвоночника (57,9 %) и проксимальный отдел бедра (61,4 %). Все пациенты повторяли денситометрическое исследование примерно через год с момента первого исследования. Разница между показателями МПК первого и повторных исследований была выражена в процентах от исходного значения МПК (г/см²) со знаком «+», если имела место прибавка костной массы, и со знаком «-», если наблюдалась ее потеря. Средние значения изменения МПК рассматривались дифференцированно для двух основных групп пациентов (больные, получающие лечение альфакальцидолом и не получавшие такового), а также отдельно для мужчин и женщин. В группе больных, не получавших лечение альфакальцидолом, в основном отмечалась потеря МПК в среднем на $3,1 \pm 4,1$ % в костях предплечья, $4,2 \pm 3,6$ % в поясничном отделе позвоночника и на $-4,4 \pm 5,5$ % в проксимальном отделе бедра (табл. 2).

Таблица 2

Изменение МПКТ по данным повторной денситометрии в группе больных, не получавших лечение альфакальцидолом, %

Отдел скелета	Средние значения	Пределы значения	
Предплечье	$-3,1 \pm 4,1$	-10,7	+1,9
L1-L4	$-4,2 \pm 3,6$	-14,6	+1,2
Бедро	$-4,4 \pm 5,5$	-19,8	+03

Статистически достоверной разницы между показателями динамики МПК у мужчин и женщин отмечено не было ($p > 0,05$). В группе диализных больных, получавших лечение альфакальцидолом, средние значения изменения МПК указывали на преимущественную прибавку костной массы под влиянием препарата во всех изученных отделах скелета (табл. 3).

Таблица 3

Изменение МПКТ за год по данным повторной денситометрии в группе больных, получавших лечение альфакальцидолом, %

Отдел скелета	Средние значения	Пределы изменения	
Предплечье	$+2,0 \pm 6,6$	-7,8	+8,9
L1-L4	$+6,3 \pm 5,6$	-5,5	+9,8
Бедро	$+3,5 \pm 4,8$	-8,2	+3,4

Статистически достоверной разницы между этими показателями у мужчин и женщин в данной подгруппе также отмечено не было ($p>0,05$). Сравнительный анализ значений изменения МПК с применением критерия Манна-Уитни в описываемых подгруппах больных, получавших и не получавших лечение альфакальцидолом, подтвердил выявленную разницу для всех трех изучаемых отделов скелета ($p<0,001$).

Учитывая то, что в группе диализных больных, получавших лечение альфакальцидолом, отмечен значительный разброс значений изменения МПК от потери до прибавки костной массы вне зависимости от лечения альфакальцидолом, был выполнен корреляционный анализ влияния кумулятивной дозы альфакальцидола на изменение МПК. Коэффициент корреляции во всех отделах выявил положительную ассоциацию между кумулятивной дозой альфакальцидола и прибавкой костной массы. Изменения МПК в костях предплечья в наименьшей степени коррелировали с дозой альфакальцидола (табл. 4).

Таблица 4

Результаты анализа зависимости ежегодного изменения МПК от кумулятивной дозы альфакальцидола

Отдел скелета	Кумулятивная доза альфакальцидола за время лечения	
	Коэффициент корреляции r	Коэффициент корреляции p
Предплечье	+ 0,39	< 0,01
L1-L4	+ 0,57	< 0,001
Бедро	+ 0,54	< 0,001

В изученной популяции 25 пациентов (11 мужчин и 14 женщин) перенесли резекцию паращитовидных желез. До выполнения резекции паращитовидных желез уровень интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) у данной группы пациентов в среднем составлял $2495,02 \pm 738,5$ пг/л, после резекции средний уровень иПТГ был снижен до $112,14 \pm 101,6$ пг/л. Денситометрия выполнялась как до операции, так и через год после резекции (табл. 5).

Таблица 5

Изменение МПК за год по данным повторной денситометрии после резекции паращитовидных желез, %

Отдел скелета	Средние значения	Пределы изменения	
		Нижний	Верхний
Предплечье	+ 7,8 $\pm$ 2,61	+ 3,0	+ 11,8
L1-L4	+ 12,9 $\pm$ 6,81	+ 1,6	+ 25,1
Бедро	+ 7,9 $\pm$ 2,25	+ 5,8	+ 12,3

Все пациенты в послеоперационный период получали альфакальцидол в дозе от 0,25 до 1,0 мкг/сут. У всех исследованных пациентов после резекции паращитовидных желез отмечена значительная прибавка костной массы во всех изучаемых отделах скелета. Сравнение показателей, отражающих изменение МПК в изученных группах за год наблюдения, представлено на рисунке.

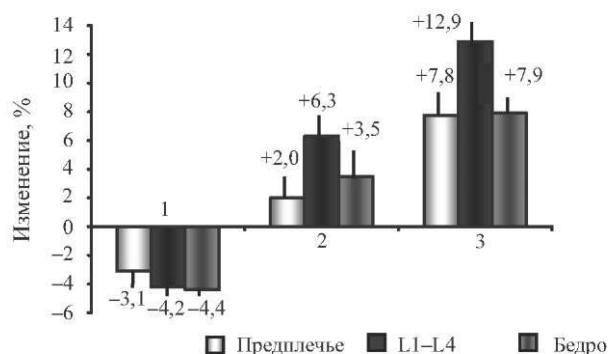


Иллюстрация изменения МПК у пациентов изученных групп за год наблюдений.

- 1 - группа пациентов, не получавших лечение альфакальцидолом;
- 2 - группа пациентов, получавших лечение альфакальцидолом;
- 3 - группа пациентов после резекции паращитовидных желез.

Обсуждение результатов. Метаболические нарушения, развивающиеся у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, приводят к серьезным изменениям во всех органах и тканях, включая кости. Вторичный гиперпаратиреоз, прогрессирующий на фоне нарушенного синтеза кальцитриола (D-гормона), гиперфосфатемии и относительной гипокальцемии, является одной из основных причин поражения скелета. Альфакальцидол, как предшественник D-гормона, назначается при ХБП для подавления активности паращитовидных желез и профилактики ассоциированных с гиперпаратиреозом осложнений [9, 10].

Одним из показаний для назначения альфакальцидола является вторичный остеопороз, развивающийся на фоне метаболических остеопатий. У больных ХБП, получающих заместительную терапию гемодиализом, остеопороз может развиваться во всех отделах скелета, вовлекая в процесс все типы костной ткани, с опережающим поражением костей компактного типа [11].

В представленной группе пациентов остеопороз выявлялся во всех изученных отделах, но наиболее часто отмечался в костях предплечья (см. табл. 1). Все пациенты выполняли повторное денситометрическое исследование. Изменения МПК в трех отделах выражались в процентах от предыдущего значения, таким образом, оценивалась прибавка или потеря минеральной плотности кости. Оценка изменения МПК проводилась отдельно в каждой группе, выделенной в зависимости от приема препаратов витамина D (альфа-кальцидола) и по полу (мужчины и женщины). Результаты анализа полученных данных наглядно показали, что больные, не получавшие альфакальцидол, преимущественно теряли костную массу во всех изученных отделах скелета (см. табл. 2). При этом статистически достоверной разницы в изменении МПК между мужчинами и женщинами обнаружено не было. Изменение денситометрических показателей у пациентов, получавших лечение альфакальцидолом, характеризовалось преимущественной прибавкой минеральной плотности (см. табл. 3). При этом быстрее всего минеральная плотность увеличивалась в поясничном отделе позвоночника, а медленнее всего - в костях предплечья.

Значительный разброс данных (от существенной потери до значительной прибавки МПК) отразился на значениях стандартного отклонения. Изучаемые пациенты получали различные дозы альфакальцидола в зависимости от уровня паратиреоидного гормона, фосфора и кальция сыворотки крови. Это затрудняло оценку полученных результатов. Для изучения роли дозы альфакальцидола и продолжительности лечения этим препаратом был выполнен корреляционный анализ зависимости динамики МПК от суммарной дозы альфакальцидола. Выполненный анализ статистически достоверно показал положительную зависимость изменения МПК от суммарной дозы альфакальцидола у гемодиализных больных, получавших этот препарат (см. табл. 4).

При анализе отдельных клинических случаев отмечено, что труднее всего было добиться прибавки МПК в костях предплечья у пациентов с высокими показателями концентрации иПТГ в сыворотке крови. Применение альфакальцидола даже в небольших дозах у больных с очень высокими показателями концентрации иПТГ (в 10 и более раз превышавшими нормальные показатели) нередко сопровождалось развитием гиперфосфатемии, несколько реже гиперкальциемии, что побуждало лечащих врачей отменять препарат. Именно эти пациенты в последующем отбирались для резекции паращитовидных желез, которая была выполнена у 25 больных. После операции пациенты продолжали лечение альфакальцидолом, дозы которого менялись в зависимости от уровня кальция плазмы. В результате удачной субтотальной резекции паращитовидных желез у всех пациентов было отмечено резкое снижение уровня интактного паратгормона в сыворотке крови, нормализация показателей фосфора и кальция. У всех больных наблюдалась положительная динамика показателей минеральной плотности кости в изученных отделах скелета, включая кости предплечья (см. табл. 5).

Таким образом, назначение альфакальцидола пациентам с остеопорозом, получающим лечение программным гемодиализом, оказывает положительное влияние на показатели минеральной плотности кости, а эффективность его применения зависит от дозы, продолжительности лечения, а также от тяжести вторичного гиперпаратиреоза. В случаях тяжелого гиперпаратиреоза, когда использование альфакальцидола не приносит желаемого эффекта или становится противопоказанным из-за развивающейся гиперфосфатемии и гиперкальциемии, необходимо решать вопрос о выполнении резекции паращитовидных желез, а прогрессирование остеопороза является одним из важных аргументов в пользу выполнения операции.

Summary

Mazurenko S.O., Shishkin A.N., Enkin A.A., Samohvalova N.A., Gurkov A.S., Grinev K.M., Ivashikina T.M., Sagitova G.R.
Alfacalcidol in treatment of osteopenia in patients on the long-term haemodialysis.

The aim of the study was to analyze the therapeutic effect of alfacalcidol on the rate of osteoporosis progression in haemodialysis patients before and after parathyroidectomy. 148 haemodialysis patients were studied. Bone mineral density was measured using dual energy X-ray densitometry in the lumbar segment of the vertebral column, femoral neck and forearm. 63 % of patients reduced bone mineral density mainly in the forearm. Alfacalcidol intake was associated with some degree of bone mineral density increase. This effect was dependent on the dose of cumulative alfacalcidol and duration of therapy. Much better results were demonstrated after subtotal parathyroidectomy. The study has confirmed the importance of regular alfacalcidol administration in dialysis patients. In cases of resistant secondary hyperparathyroidism and osteoporosis, parathyroidectomy and following alfacalcidol administration is indicated.

Key words: alfacalcidol, metabolic bone diseases, osteoporosis, osteopenia, bone mineral density, chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism.

Литература

1. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D // Amer. J. Renal. Physiol. 2005. Vol. 289. P. 8-28.
2. Slatopolsky E. The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism // Nephrol. Dial. Transplant. 1998. Vol. 13. Suppl 3. P. 3-8.
3. Cannata-Andina J.B., Alonso C.G. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure // Ibid. 2002. Vol. 17. P. 1875-1878.
4. Reichel H. Current treatment options in secondary renal hyperparathyroidism // Ibid. 2006. Vol. 21. P. 23-28.
5. Reginster J.Y., Lecart M.P., Richy F. Importance of alfacalcidol in clinical conditions characterized by high rate of bone loss // J. Rheumatol. Suppl. 2005. Vol. 76. P. 21-25.
6. Lindberg J.S., Moe S.M. Osteoporosis in end-state renal disease // Semin. Nephrol. 1999. Vol. 19. № 2 P. 115-122.
7. Мазуренко С.О., Шишкин А.Н., Мазуренко О.Г. Ремоделирование костной ткани и патологическая физиология почечных остеоидистрофий // Нефрология. 2002. Т. 6. № 3. С. 2-12.
8. Shomig M., Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uremic patients: 2. Indication for parathyroidectomy // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. Vol. 15. Suppl 5. S. 25-29.
9. Holick M.F. Vitamin D for health and in chronic kidney disease // Sem. Dial. 2005. Vol. 18. N 4. P. 266-275.
10. Coburn J.W., Maung H.M. Use of active vitamin D sterols in patients with chronic kidney disease, stages 3 and 4 // Kidney Int. Suppl. 2003. Vol. 85. S. 49-53.
11. Мазуренко С.О., Шишкин А.Н., Енькин А.А., Челноков Б.И., Хадикова Н.Г., Самохвалова Н.А. Выявляемость остеопении и остеопороза у больных, страдающих хронической почечной недостаточностью // Нефрология. 2004. Т. 8. Прилож. 2. С. 204-205.

Статья принята к печати 21 февраля 2007 г.

