

Body J.-J., Department of Medicine, CHU Brugmann, Universite Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium
Bergmann P., Department of Radioisotopes, CHU Brugmann, Universite Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium
Boonen S., Center for Metabolic Bone Diseases, Katholieke University Leuven, Leuven, Belgium
Devogelaer J.-P., Department of Rheumatology, Saint Luc University Hospital, Universite Catholique de Louvain, Brussels, Belgium
Gielen E., Gerontology and Geriatrics Section, Department of Experimental Medicine, K.U. Leuven, Leuven, Belgium
Goemaere S., Department of Rheumatology and Endocrinology, State University of Gent, Gent, Belgium
Kaufman J.-M., Department of Endocrinology, State University of Gent, Gent, Belgium
Rozenberg S. Department of Gynaecology–Obstetrics, Universite Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium
Reginster J.-Y., Department of Public Health, Epidemiology and Health Economics, University of Liege, Liege, Belgium

EXTRASKELETAL BENEFITS AND RISKS OF CALCIUM, VITAMIN D AND ANTI-OSTEOPOROSIS MEDICATIONS

ПЕРЕВАГИ ТА РИЗИКИ ПОЗАСКЕЛЕТНОЇ ДІЇ КАЛЬЦІЮ, ВІТАМІНУ D ТА АНТИОСТЕОПОРОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Продовження. Початок у № 1(9), 2013

Vitamin D

Rickets and osteomalacia are the diseases traditionally associated with severe vitamin D deficiency, defined as 25(OH) vitamin D levels below 10 ng/ml (25 nmol/l). A growing body of evidence has emerged indicating that less severe degrees of vitamin D deficiency between 10 and 20 ng/ml (25 and 50 nmol/l) and even vitamin D insufficiency, defined as 25(OH) vitamin D levels between 20 and 30 ng/ml (50 and 75 nmol/l), impair gastrointestinal absorption of calcium and bone mineralization, contributing to the pathogenesis of osteoporosis in older people [60]. Vitamin D has an impact on bone density and bone quality. In addition, by increasing muscle strength, adequate vitamin D status reduces the risk of falling in older individuals (see below). Therefore, vitamin D has a dual benefit for prevention of fractures in the elderly, a benefit on bone density and on muscle strength [61]. The importance of vitamin D for the prevention and treatment of osteoporosis has notably been reviewed in a previous Consensus of the Belgian Bone Club [1].

Furthermore, many studies have implicated vitamin D and its metabolites in the pathogenesis of a wide variety of clinically important non-skeletal functions or diseases, especially muscle function, cardiovascular disease, autoimmune diseases and several common cancers. The principal non-classical targets will be reviewed in this section. Whilst the evidence on bone and muscle health is based on randomised clinical trials, the evidence on other disease areas is nevertheless of a lower level. Most trials are small to moderate sized, and the outcomes of interest are only secondary outcomes. Interestingly, a meta-analysis of 18 randomised clinical

Вітамін D

Рахіт і остеомалачія є тими захворюваннями, що традиційно асоціюються з тяжким дефіцитом вітаміну D, останній діагностується при рівні 25(OH) вітаміну D (25(OH)D) нижче 10 нг/мл (25 нмоль/л). Зростаюча кількість доказів свідчить про те, що легкий ступінь дефіциту вітаміну D (від 10 до 20 нг/мл (25–50 нмоль/л)) і навіть недостатність вітаміну D (визначається як рівень 25(OH)D між 20 і 30 нг/мл (50–75 нмоль/л)) погіршують всмоктування кальцію в шлунково-кишковому тракті й мінералізацію кісткової тканини, патогенетично сприяючи остеопорозу в людей літнього віку [60]. Вітамін D впливає на щільність кісткової тканини та якість кісткової тканини. Крім того, за рахунок збільшення м'язової сили, оптимальний рівень вітаміну D у сироватці крові знижує ризик падіння у літніх людей (див. нижче). Таким чином, вітамін D має подвійну користь — профілактика переломів у літніх людей і підвищення мінеральної щільності кісткової тканини та м'язової сили [61]. Важливість вітаміну D для профілактики та лікування остеопорозу детально було розглянуто в попередньому консенсусі Belgian Bone Club [1].

Крім того, багато досліджень відзначили роль вітаміну D і його метаболітів у патогенезі різних клінічно важливих позаскелетних функцій та захворювань, особливо м'язової функції, серцево-судинних та аутоімунних захворювань й деяких поширених видів раку. Основні неklasичні впливи вітаміну D будуть розглянуті в цьому розділі. У той час як дані про вплив вітаміну D на кістки та м'язи ґрунтуються на результатах рандомізованих клінічних досліджень, докази про його зв'язок з іншими

© Body J.-J., Bergmann P., Boonen S., Devogelaer J.-P., Gielen E., Goemaere S., Kaufman J.-M., Rozenberg S., Reginster J.-Y., 2013

© «Біль. Суглоби. Хребет», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

cal trials including 57,311 individuals nevertheless concluded that vitamin D supplementation was associated with a decrease in total mortality (RR 0.93; 95% CI 0.77–0.96 compared to the control group) that could be due to effects of vitamin D on the musculoskeletal system or, as summarized below, on various non-skeletal diseases [35].

Vitamin D and muscular function

Vitamin D receptors have been shown to be present in muscle tissue [62], and a direct effect of vitamin D on muscle physiology is probable [63]. In muscle, vitamin D activates protein kinase C, which promotes calcium release, increasing the calcium pool that is essential for muscle contraction [64]. The potential cell signalling pathways affected by vitamin D in muscle have been recently reviewed [65]. Vitamin D deficiency has long been clinically associated with impaired muscle strength [66] and is also associated with loss of muscle mass [67]. With ageing, the number of vitamin D receptors in muscle decreases and the number of type II fibres, the first to be recruited to avoid falls, also decreases [68]. Treatment of elderly stroke survivors with 1,000 IU of vitamin D₂ daily increases mean type II muscle fibre diameter by 2.5-fold over a 2-year period [69]. Because muscle weakness is a major risk factor for falls, it is not surprising that low vitamin D status is associated with an increased falls risk, as notably shown in a longitudinal study [70]. A meta-analysis including seven randomised, double-blind trials evaluating a daily dose of 700–1,000 IU/day of vitamin D demonstrated that falling was significantly reduced by 19 % (RR 0.81; 95% CI 0.71–0.92) in vitamin D supplemented individuals compared with those receiving calcium or placebo [71]. This benefit may not depend on additional calcium supplementation, was significant within 2–5 months of treatment and extended beyond 12 months of treatment.

Vitamin D insufficiency and deficiency are associated with an increase in muscle fat as demonstrated by a significant negative relationship between circulating 25(OH) vitamin D levels and computed tomography measures of percent muscle fat ($p < 0.001$) [72]. Most studies have not found a significant relationship between baseline 25(OH) vitamin D levels and muscle strength [73]. However, correction of vitamin D deficiency has most often been associated with an improvement in muscle strength. Vitamin D supplementation in vitamin D-deficient Asian Indians during 6 months has thus shown an enhancement in skeletal muscle strength and physical performance [74]. A recent randomised, placebo-controlled, double-blind trial of 1,000 IU/day of vitamin D for 1 year showed a significant increase in muscle strength and mobility in subjects in the lowest tertile of baseline 25(OH) vitamin D values [75]. A longer duration trial showed that vitamin D and calcium supplementation during 20 months were superior to calcium alone in reducing fall frequency and improving muscle function in community-dwelling elderly subjects with 25 (OH) vitamin D levels

захворюваннями належать до більш низького рівня. Більшість клінічних досліджень є малими й середніми за розмірами вибірки, а також були класифіковані як вторинні за критеріями інтересу. Цікаво, що висновком метааналізу 18 рандомізованих клінічних досліджень, який включав 57 311 осіб, було те, що додаткове призначення вітаміну D приводить до зниження рівня загальної смертності (BP = 0,93, 95% ДІ 0,77–0,96 порівняно з контрольною групою), що, можливо, пов'язано із впливом вітаміну D на опорно-руховий апарат, або, як наведено нижче, на різні позаскелетні захворювання [35].

Вітамін D і м'язова функція

Як було показано, рецептори до вітаміну D присутні в м'язовій тканині [62], тому ймовірний прямий вплив вітаміну D на фізіологічні процеси у м'язах [63]. У них вітамін D активує протеїнкіназу C, яка сприяє вивільненню кальцію, підвищенню концентрації кальцію, що має важливе значення для скорочення м'язового волокна [64]. Вплив вітаміну D на потенціал сигнальних шляхів у м'язових волокнах був недавно переглянутий [65]. Дефіцит вітаміну D клінічно вже давно пов'язаний зі зниженням м'язової сили [66], а також із втратою м'язової маси [67]. З віком кількість рецепторів до вітаміну D у м'язах зменшується та знижується кількість волокон другого типу [68]. Лікування літніх людей, які перенесли інсульт, вітаміном D₂ у дозі 1000 МО щодня протягом 2-річного періоду збільшує діаметр м'язових волокон II типу в 2,5 раза [69]. Оскільки м'язова слабкість є основним фактором ризику падінь, то не дивно, що низький рівень вітаміну D асоціюється з підвищеним ризиком падінь, як, зокрема, показано в довготривалому дослідженні [70]. У метааналізі, у який увійшли сім рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, доведено, що прийом вітаміну D у добовій дозі 700–1000 МО/день приводить до зниження падінь на 19 % (BP = 0,81, 95% ДІ 0,71–0,92) порівняно з групою, яка приймала кальцій або плацебо [71]. Зазначений ефект не залежав від додаткового прийому кальцію, був значущим протягом 2–5 місяців лікування й тривав 12 місяців після припинення терапії.

Дефіцит та недостатність вітаміну D асоціюється зі зростанням частки жиру в м'язовій тканині, про що свідчить виявлений вірогідний негативний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та відсотком жиру в м'язовій тканині, досліджений за допомогою комп'ютерної томографії ($p < 0,001$) [72]. Більшість спостережень не знайшли вірогідного зв'язку між вихідним рівнем 25(OH)D у сироватці крові та м'язовою силою [73]. Проте корекція дефіциту вітаміну D найчастіше супроводжувалася покращенням м'язової сили. Проведені дослідження серед населення Індії показали збільшення м'язової сили та фізичної працездатності при корекції дефіциту вітаміну D протягом 6 місяців [74]. Недавнє рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження ефективності вітаміну D у дозі 1000 МО/день, яке проводилося протягом 1 року, показало значне збільшення м'язової сили й рухливості в осіб найнижчого тертіля базового рівня 25(OH)D [75]. Тривалі дослідження, проведені серед людей, які проживають у будинках для осіб літнього віку, показали, що прийом препаратів вітаміну D та кальцію протягом 20 місяців мав кращий ефект у зменшенні частоти падінь і поліпшенні функції м'язів порівняно з монотерапією кальцієм у суб'єктів з рівнем 25(OH)D у сироватці крові нижче 31 нг/мл [76]. Ці дослідження узгоджуються з недавньо опублікованим систематичним оглядом та метааналізом, у якому автори

below 31 ng/ml [76]. These studies are in agreement with a recent systematic review and metaanalysis where the authors confirmed a beneficial effect of vitamin D supplementation on proximal muscle strength in adults with vitamin D deficiency but no significant effect on muscle strength in vitamin D replete adults [77].

Vitamin D and cardiovascular risk

A low level of 25(OH) vitamin D could be an independent risk factor for cardiovascular events, although a causal relationship has yet to be supported by large interventional trials. The evidence supporting a link between vitamin D deficiency and myocardial diseases has recently been reviewed [78]. In addition to possible direct effects due to the presence of the vitamin D receptor and of the 1-alpha hydroxylase enzyme in cardiac myocytes and other cells of the cardiovascular system [79], vitamin D has significant effects on several cardiovascular risk factors. Studies, ranging from animal studies to clinical trials, have shown that pharmacological doses of vitamin D notably reduce inflammation [80], improve endothelial function [81], control the secretion of insulin and improve insulin sensitivity [82].

Furthermore, as recently reviewed, vitamin D status has been linked to arterial hypertension [83]. Several observational studies suggest that 25(OH) vitamin D levels less than 15 ng/ml are associated with an excess risk of cardiovascular events when compared to levels > 30–40 ng/ml. A nested case–control study in 18,225 men in the Health Professionals Follow-up Study (men aged 40–75 years, free of cardiovascular disease at baseline) showed that men with a 25(OH) vitamin D level ≤ 15 ng/ml had an increased risk for myocardial infarction relative to men with a level ≥ 30 ng/ml (RR 2.42; 95% CI 1.35–3.84) [84]. Even men with a 25(OH) vitamin D level 22.6–29.9 ng/ml had an increased risk (RR 1.60; 95% CI 1.10–2.32) compared with those with a level ≥ 30 ng/ml. In the Framingham offspring cohort study, 25(OH) vitamin D was measured in 1,739 participants without prior heart disease. At a mean follow-up of 5.4 years, amongst those with hypertension, there was a 2-fold increase in the risk of cardiovascular events for the participants with a 25(OH) vitamin D level < 15 ng/ml compared to those with a level ≥ 15 ng/ml [34]. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study, a prospective cohort comprising 3,300 patients referred to coronary angiography and followed for 7.7 years, demonstrated a strong association between vitamin D status and several cardiovascular outcomes, such as cardiovascular mortality [85], stroke [86], heart failure and sudden cardiac death with the lowest risk amongst those with the highest 25(OH) vitamin D levels [87]. However, such associations have not been found in other studies. In the Osteoporotic Fractures in Men Study, vitamin D intake was evaluated in 3,094 men and 25(OH) vitamin D was measured in 813 men. The authors found no association between vitamin D intake or 25(OH) vitamin D levels and incidence of cardiovascular disease during

підтвердили позитивний ефект додаткового призначення вітаміну D на збільшення сили проксимальної групи м'язів у дорослих із дефіцитом вітаміну D, але не виявили такого впливу в осіб із його оптимальним рівнем [77].

Вітамін D та ризик серцево-судинних ускладнень

Низький рівень 25(OH)D може бути незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, хоч причинно-наслідковий зв'язок й досі не підтверджений великими клінічними дослідженнями. У нещодавно опублікованому огляді наведені докази, що підтверджують зв'язок між дефіцитом вітаміну D та захворюваннями міокарда [78]. У зв'язку з можливою прямою дією вітаміну D, яка зумовлена виявленими рецепторами до вітаміну D й 1-альфа-гідроксилазою в кардіоміоцитах та інших клітинах серцево-судинної системи [79], вітамін D може мати вплив на реалізацію деяких факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Проведені дослідження, починаючи від експериментальних на тваринах до великих клінічних випробувань, показали, що призначення вітаміну D веде до зменшення вираженості запалення [80], покращення функції ендотелію [81], нормалізації секреції й поліпшення чутливості тканин до інсуліну [82]. Крім того, як нещодавно описано, статус вітаміну D пов'язаний з артеріальною гіпертензією [83].

Деякі спостереження показують, що пацієнти із рівнем 25(OH)D нижче 15 нг/мл мають вищий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень порівняно з обстеженими, які мають рівень понад 30–40 нг/мл. При ретроспективному аналізі дослідження Health Professionals Follow-up Study, проведеного серед 18 225 чоловіків (чоловіки віком 40–75 років, які не мали серцево-судинних захворювань на початку дослідження), показано, що чоловіки з рівнем 25(OH)D 15 нг/мл і нижче мали підвищений ризик розвитку інфаркту міокарда порівняно з чоловіками з рівнем 30 нг/мл і вище (BP = 2,42, 95% ДІ 1,35–3,84) [84]. Навіть чоловіки з рівнем 25(OH)D 22,6–29,9 нг/мл мали підвищений ризик (BP = 1,60, 95% ДІ 1,10–2,32) порівняно з тими, у яких його рівень був понад 30 нг/мл. У когорті нащадків учасників Фремінгемського дослідження рівень 25(OH)D у сироватці крові вивчався серед 1739 осіб, у яких на час спостереження не було виявлено серцево-судинних захворювань. У середині періоду спостереження (5,4 року) серед тих, хто хворів на гіпертонію, спостерігалось 2-кратне збільшення ризику серцево-судинних ускладнень серед учасників із рівнем 25(OH)D нижче 15 нг/мл порівняно з тими, у яких його рівень був 15 нг/мл і вище [34]. У проспективних дослідженнях Ludwigshafen Risk та Cardiovascular Health Study, у яких на початку спостереження було проведено коронарну ангіографію 3300 пацієнтам, через 7,7 року було відзначено тісний зв'язок між статусом вітаміну D та деякими серцево-судинними ускладненнями, такими як смертність від серцево-судинної патології [85], інсульт [86], серцева недостатність та раптова серцева смерть із найнижчим ризиком серед осіб із найвищим рівнем 25(OH)D у сироватці крові [87]. Тим не менше такого зв'язку не було виявлено в інших дослідженнях. У спостереженні the Osteoporotic Fractures in Men Study, до якого було включено 3094 особи, рівень 25(OH)D у сироватці вивчався в 813 чоловіків. Автори не виявили вірогідних зв'язків між кількістю вітаміну D у фактичному харчуванні чи рівнем 25(OH)D у сироватці крові та частотою серцево-судинних захворювань (медіана періоду спостереження становила 4,4 року) [88]. Аналогічні результати отримано у проспек-

a median follow-up of 4.4 years [88]. Similarly, serum levels of 25(OH) vitamin D levels were not independently associated with cardiovascular mortality in the prospective Rancho Bernardo study including 1,073 community-dwelling older adults followed up to 10.4 years [89]. On the other hand, in a cross-sectional study of 2,722 subjects, the prevalence of hypertension was found to be increased in subjects with 25(OH) vitamin D levels < 40 ng/ml; odds ratios were 2.7 (1.4–5.2), 2.0 (1.4–5.2) and 1.3 (1.2–1.6) for 25(OH) vitamin D levels < 15, 15–29 and 30–39 ng/ml, respectively, compared with the >40 ng/ml group [90]. This inverse relationship between 25(OH) vitamin D levels and hypertension has been recently confirmed in a meta-analysis of 18 studies [91]. These various sets of data raise the question of whether vitamin D supplementation can prevent hypertension and cardiovascular events.

The evidence of benefit of vitamin D supplementation from randomised trials is, however, scarce. In a small trial, 8 weeks of supplementation with vitamin D₃ (800 UI/day) and calcium was reportedly more effective in reducing systolic blood pressure than calcium alone [92]. In the Women's Health Initiative trial, including 36,282 postmenopausal women, vitamin D₃ plus calcium supplementation did not reduce blood pressure, nor the risk of developing hypertension over 7 years of follow-up; however, in this trial, supplementation consisted only of 400 IU/day and adherence to supplementation was only around 60 % [93]. A recent metaanalysis of eight randomised clinical trials in patients with a mean baseline blood pressure above 140/90 mmHg concluded that vitamin D reduces blood pressure modestly but significantly [94]. In summary, results from different studies are conflicting and trials specifically assessing effects of vitamin D on cardiovascular diseases as a primary endpoint are lacking. It is therefore premature to recommend supplemental vitamin D intake for the prevention of cardiovascular diseases or hypertension [95].

Vitamin D and the immune system

Vitamin D receptors are present in almost all immune cells, including activated T and B lymphocytes and antigenpresenting cells. Immune cells also express vitamin D activating enzymes, allowing local conversion of inactive vitamin D into calcitriol within the immune system [96]. Several autoimmune diseases such as type 1 diabetes mellitus or multiple sclerosis are more frequent in countries with less sunshine, and vitamin D deficiency in early life increases the risk of autoimmune diseases and infections later on [96, 97]. There are several epidemiological studies that have reported an association between vitamin D deficiency and susceptibility to respiratory infections, especially tuberculosis and Gram-negative infections [98]. Studies using animal models of autoimmune diseases have identified vitamin D as a potential modulator of differentiation, proliferation and secretion processes in autoimmune reaction [96]. Supplementation in humans might thus be preventive in a number of autoimmune disorders.

тивному дослідженні Rancho Bernardo, що тривало 10,4 року та включало 1073 жителі будинку для людей літнього віку. У ньому не виявлено зв'язку між рівнем 25(OH)D та смертністю від серцево-судинної патології [89]. З іншого боку, в одномоментному епідеміологічному дослідженні, проведеному серед 2722 осіб, поширеність гіпертонічної хвороби була вищою в пацієнтів із рівнем 25(OH)D у сироватці крові понад 40 нг/мл (BP = 2,7, 95% ДІ 1,4–5,2; BP = 2,0, 95% ДІ 1,4–5,2 і BP = 1,3, 95% ДІ 1,2–1,6 відповідно для рівнів 25(OH)D у сироватці крові нижче 15, 15–29 і 30–39 нг/мл) [90]. Цей зворотний зв'язок між рівнем 25(OH)D та гіпертонічною хворобою був нещодавно підтверджений у метааналізі 18 досліджень [91]. Отримані результати порушують питання про те, чи може додаткове призначення вітаміну D запобігти розвитку гіпертонії та серцево-судинних ускладнень?

У проведених рандомізованих клінічних дослідженнях є свідчення про користь терапії вітаміном D, проте таких досліджень мало. У невеликому дослідженні ефективності 8-тижневої терапії препаратами кальцію з вітаміном D₃ (800 МО/день) повідомляється про більш ефективне зниження систолічного артеріального тиску порівняно з групою, яка отримувала лише препарати кальцію [92]. У клінічному дослідженні the Women's Health Initiative, яке включало 36 282 жінок у постменопаузальному періоді, встановлено, що препарати кальцію із вітаміном D₃ не знижували ні рівень артеріального тиску, ні ризик розвитку гіпертонії протягом 7 років спостереження, проте в цьому дослідженні жінки отримували лише 400 МО/день, а прихильність до терапії становила близько 60 % [93]. Висновком недавнього метааналізу восьми рандомізованих клінічних досліджень, проведених серед пацієнтів із середнім базовим артеріальним тиском понад 140/90 мм рт.ст., є те, що вітамін D знижує рівень артеріального тиску вірогідно, проте помірно [94]. Таким чином, результати різних досліджень є суперечливими. На сьогодні існує мало клінічних випробувань, у яких первинними точками дії вітаміну D є вплив на серцево-судинні захворювання. Тому рекомендувати додаткове призначення вітаміну D для профілактики серцево-судинних захворювань чи гіпертонії ще зарано [95].

Вітамін D та імунна система

Рецептори до вітаміну D присутні майже в усіх клітинах імунної системи, у тому числі й активованих T- і B-лімфоцитах та антигенпрезентуючих клітинах. Імунні клітини також продукують фермент, що активує вітамін D, це сприяє локальному перетворенню неактивного вітаміну D у кальцитриол [96]. Деякі аутоімунні захворювання, такі як цукровий діабет 1-го типу чи розсіяний склероз, частіше зустрічаються в країнах із низькою інсоляцією. Дефіцит вітаміну D у ранньому віці підвищує з роками ризик розвитку аутоімунних захворювань та інфекцій [96, 97]. Є кілька епідеміологічних досліджень, у яких виявлено зв'язок між дефіцитом вітаміну D та схильністю до респіраторних інфекцій, особливо туберкульозу та грамнегативних інфекцій [98]. У дослідженнях із використанням тваринних моделей аутоімунних захворювань доведено роль вітаміну D як потенційного модулятора диференціювання, проліферації та секреції процесів аутоімунної реакції [96]. Додаткове призначення пацієнтам препаратів вітаміну D може попередити розвиток деяких аутоімунних розладів.

У проспективному фінському дослідженні когорти новонароджених дітей (понад 10 000 дітей, народжених у 1966 році)

A Finnish birth-cohort study, including > 10,000 children born in 1966, showed that vitamin D supplementation during the first year of life (2,000 IU/day) was associated with a risk reduction of 78 % for developing type 1 diabetes (followed up until end 1997) compared to no supplementation or use of lower doses [99]. A meta-analysis of data from four case-control studies and one cohort study support the beneficial effects of vitamin D in prevention of type 1 diabetes [100]. A more recent supplementation study, however, was negative [101]. Data indicate that treatment with vitamin D could be beneficial in reducing the risk of developing multiple sclerosis and diminishing its exacerbations [102]. Although contradictory data exist concerning supplementation benefits in rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus, an association between low levels of 25(OH) vitamin D levels and activity of both diseases has been reported [103, 104]. Furthermore, an inverse association between higher intake of vitamin D and risk of rheumatoid arthritis was demonstrated in the Iowa Women's Health Study [105]. However, we still lack non-biased large cohort studies that can sustain the proposed benefits of vitamin D supplementation for optimal immune function. Large-scale intervention trials in humans that support the findings in preclinical or observational studies are lacking [96].

Vitamin D and cancer: treatment and prevention

Many experimental data show that calcitriol stimulates apoptosis and differentiation and inhibits angiogenesis and proliferation in tumour cells [106]. Numerous association studies suggest that serum 25(OH) vitamin D levels are inversely associated with the risk of many types of cancer. Further, in some studies of patients with cancer, an association between low 25(OH) vitamin D levels and poor prognosis has been observed [107, 108]. A meta-analysis of available studies indicated that there is a trend for lower incidence of colorectal carcinoma and adenoma with 25(OH) vitamin D levels > 20 ng/ml in a dose-response association [109]. For breast cancer, a pooled analysis of two studies with 880 cases and 880 controls demonstrated that individuals with sufficient serum 25(OH) vitamin D levels had 50 % lower risk of breast cancer than those with levels < 13 ng/ml [110]. In addition, a large case-control study on 1,394 post-menopausal breast cancer patients and 1,365 controls also showed that the 25(OH) vitamin D level was significantly associated with lower breast cancer risk, particularly at levels above 20 ng/ml [111]. Most evidence concerning the link between vitamin D and cancer is derived from laboratory studies and observational investigations of 25(OH) vitamin D levels in association with cancer incidence and outcome. There are, however, several possible confounding factors and association cannot prove causation. Moreover, results from prospective studies only are more heterogeneous and do not support a significant association between vitamin D status and breast cancer [112].

показано, що призначення вітаміну D у дозі 2000 МО/день протягом першого року життя веде до зниження ризику розвитку цукрового діабету 1-го типу на 78 % (спостереження тривало до кінця 1997 року) порівняно з групою, яка не отримувала препарати вітаміну D або приймала більш низькі дози [99]. Метааналіз чотирьох ретроспективних досліджень «випадок — контроль» і одного когортного спостереження підтверджують ефективність вітаміну D у профілактиці цукрового діабету 1-го типу [100]. Однак більш пізні дослідження з вивчення ефективності додаткового призначення вітаміну D мали негативний результат [101]. Дані показують, що лікування вітаміном D може знижувати ризик розвитку розсіяного склерозу або зменшувати активність загострень [102]. Хоча існують суперечливі результати щодо переваги додаткового призначення вітаміну D при ревматоїдному артриті та системному червоному вовчаку, проте повідомляється про зв'язок між низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові та активністю обох захворювань [103, 104]. Крім того, у дослідженні the Iowa Women's Health Study встановлено негативний зв'язок між високим рівнем споживання вітаміну D у фактичному харчуванні та ризиком розвитку ревматоїдного артриту [105]. Проте на сьогодні відсутні великі когортні дослідження, які б підтверджували позитивну дію вітаміну D для оптимальної функції імунної системи. Ще недостатньо широкомасштабних клінічних досліджень серед людей, які б підтвердили результати доклінічних чи одномоментних спостережень [96].

Вітамін D та рак: лікування і профілактика

У багатьох експериментальних роботах показано, що кальцитріол стимулює апоптоз, диференціацію та пригнічує ангіогенез і проліферацію пухлинних клітин [106]. Численні дослідження підтверджують, що рівень 25(OH)D у сироватці крові має негативний зв'язок із ризиком багатьох видів раку. Крім того, у деяких дослідженнях, проведених серед хворих на рак, спостерігався зв'язок між низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові та негативним прогнозом захворювання [107, 108]. Метааналіз наявних досліджень показав, що існує тенденція до зниження захворюваності на карциному та аденому товстого кишечника в пацієнтів із рівнем 25(OH)D понад 20 нг/мл у дозозалежній формі [109]. Для раку молочної залози сукупний аналіз двох досліджень за участю 880 пацієнток із раком і 880 осіб групи контролю показав, що жінки з належним рівнем 25(OH)D у сироватці крові мали на 50 % нижчий ризик розвитку раку молочної залози, ніж ті, у кого рівень 25(OH)D у сироватці крові був нижчий за 13 нг/мл [110]. Крім того, велике дослідження «випадок — контроль», проведене серед 1394 жінок у постменопаузальному періоді, хворих на рак молочної залози і 1365 осіб групи контролю, також показало, що рівень 25(OH)D у сироватці крові має вірогідний зв'язок із низьким ризиком раку молочної залози, особливо при рівні 25(OH)D понад 20 нг/мл [111]. Більшість доказів, що стосуються зв'язку між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та раком і його ускладненнями отримано з експериментальних досліджень та одномоментних епідеміологічних спостережень. Проте є декілька важливих чинників, що не дозволяють встановити причинно-наслідковий зв'язок. Більше того, результати проспективних досліджень є гетерогенними й не підтверджують вірогідного зв'язку між статусом вітаміну D і раком молочної залози [112].

На сьогодні відсутні клінічні дослідження, у яких захворюваність на рак або смертність були б первинними точками спостереження для підтвердження причинно-наслідкового зв'язку

There have been no clinical trials with cancer incidence or mortality as a primary outcome to support causality between vitamin D status and cancer. One population-based randomised clinical trial found that calcium plus vitamin D supplementation decreased cancer incidence as a secondary outcome. In that study including 1,179 healthy postmenopausal women aged >55 years, the mean level of 25(OH) vitamin D at baseline was 29 ng/ml. Supplementation with 1,100 IU vitamin D/day increased serum 25(OH) vitamin D to 38 ng/ml. After 4 years of treatment, the supplemented group had a 60 % lower risk of developing cancer than the placebo group [113]. However, a recent reanalysis has indicated that this inverse association between vitamin D levels and cancer incidence disappeared after adjustment for BMI and physical activity [9, 112]. In another randomised trial, the Women's Health Initiative, no effect of calcium and 400 IU vitamin D/day was found on the incidence of colorectal or breast cancer, which were secondary outcomes [114]. However, the dose of 400 IU used in that trial may have been inadequate to raise 25(OH) vitamin D blood levels significantly, particularly after factoring in adherence levels. A recent review of randomised vitamin D supplementation trials with cancer incidence as a secondary endpoint concluded that the results were null [112]. Moreover, the recent large-scale «Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers» showed no evidence linking higher serum 25(OH) vitamin D levels to reduced risks of less common cancers, including endometrial, gastric, kidney, pancreatic and ovarian cancers [115]. In summary, the available evidence that vitamin D reduces cancer incidence is inconsistent and inconclusive. Randomised controlled trials assessing vitamin D supplementation for cancer prevention are in progress. Their results are to be awaited before promoting vitamin D supplementation to reduce cancer risk.

As a general conclusion, the importance of vitamin D for bone health and the prevention of osteomalacia and osteoporosis are well recognized. More recently, vitamin D deficiency has been associated with other chronic conditions, including cardiovascular disease, autoimmune diseases and cancer. However, most evidence for the importance of vitamin D in these conditions comes from laboratory studies and observational investigations. Randomised controlled trials are needed to determine whether long-term supplementation with vitamin D has a favourable impact on the development or clinical course of non-skeletal diseases [116].

Bisphosphonates

BPs are the mainstay in the treatment of osteoporosis and other metabolic bone diseases such as Paget's disease, as well as in tumoural conditions such as multiple myeloma, bone metastases and cancer-induced hypercalcaemia. Their efficacy and safety have been thoroughly established on the basis of multiple large pivotal trials dealing with their main indications. Their daily use in clinical medicine since 1969 has confirmed the

між статусом вітаміну D і розвитком раку. Одне популяційне рандомізоване клінічне дослідження показало, що додаткове призначення препаратів кальцію та вітаміну D знижує частоту раку, але ці результати були вторинним завданням даного спостереження. Зазначене дослідження включало 1179 здорових жінок у постменопаузальному періоді віком понад 55 років, середній рівень 25(OH)D на початку спостереження становив 29 нг/мл. Призначення вітаміну D у дозі 1100 МО/день сприяло підвищенню рівня 25(OH)D у сироватці крові до 38 нг/мл. Після 4 років лікування основна група мала на 60 % нижчий ризик розвитку раку порівняно з групою плацебо [113]. Проте недавній повторний аналіз показників виявив, що зазначений негативний зв'язок між рівнем вітаміну D і частотою раку зник після врахування показників індексу маси тіла та фізичної активності [9, 112]. В іншому рандомізованому дослідженні (the Women's Health Initiative) жодного впливу препаратів кальцію та вітаміну D у дозі 400 МО/день на частоту раку товстої кишки та молочної залози не було знайдено (вивчення впливу препаратів на зазначене захворювання було вторинним завданням даного дослідження) [114]. Проте доза вітаміну D 400 МО/день, що використана в зазначеному дослідженні, можливо, була недостатньою для підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові. Нещодавній огляд рандомізованих клінічних досліджень щодо ефективності терапії вітаміном D, де вторинним завданням було вивчити частоту раку, виявив нульові результати [112]. Більше того, останнім часом масштабне дослідження Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers не виявило жодного зв'язку між підвищеним рівнем 25(OH)D у сироватці крові та зниженням ризику менш поширених видів раку, включаючи рак ендометрію, шлунка, нирок, підшлункової залози та яєчників [115]. Таким чином, наявні дані щодо ролі вітаміну D у зменшенні захворюваності на рак є суперечливими й непереконливими. На сьогодні ще тривають рандомізовані контрольовані клінічні дослідження з вивчення впливу терапії вітаміном D з метою профілактики раку. Тому перш ніж впроваджувати препарати вітаміну D для зниження ризику захворюваності на рак, очікують їхніх результатів.

Загальний висновок. Доведено важливу роль вітаміну D для здоров'я кісток та профілактики остеопорозу. Зовсім нещодавно встановлено зв'язок між дефіцитом вітаміну D та розвитком хронічних захворювань, у тому числі серцево-судинних, автоімунних та раку. Проте більшість доказів важливості вітаміну D у розвитку зазначених патологічних станів отримано з експериментальних та оглядових досліджень. Рандомізовані контрольовані випробування необхідні, щоб визначити, чи може тривала терапія препаратами вітаміну D мати сприятливий вплив на розвиток та клінічний перебіг позаскелетних захворювань [116].

Бісфосфонати

Бісфосфонати на сьогодні є основними препаратами в лікуванні остеопорозу та інших метаболічних захворювань кісток, зокрема хвороби Педжета, а також онкологічних станів, таких як мієлома хвороба, метастази в кістки скелета, рак-індукованої гіперкальціємії. Їхні ефективність і безпека були ретельно досліджені протягом декількох великих пілотних досліджень, пов'язаних із їхніми основними показаннями. Щоденне використання бісфосфонатів у клінічній практиці з 1969 року підтвердило загальні висновки клінічних випробувань. Їх виражена тропність до скелета частково пояснює хо-

general conclusions of the trials. Their strong affinity for the skeleton partially explains their excellent safety profile for other systems of the body. Even at high pharmacologic doses, their bone affinity grossly precludes tissue uptake outside the skeleton. First of all, intestinal absorption after oral administration is weak, on the order of less than 1 %, even under ideal conditions (after a prolonged fast, with a full glass of water, and remaining fasting for at least 30 min in an upright position before any other food or beverage intake), leading to very low peak values in the plasma. After intravenous administration, however, if the plasma peak levels are higher, these levels are transient and short-lived. Similarly to what is observed after oral administration, serum levels rapidly decrease due to their rapid adsorption on the surface of bone (± 50 %). The rest is cleared by both glomerular filtration and proximal tubular secretion ($\pm$ the remaining 50 %) [117]. The retention time in the skeleton is extremely long and depends on the individual bone affinity of the various BPs. Part of the released BPs from the skeleton can be re-uptaken, and part is eliminated in the urine. Even if their terminal half-life is long, plasma levels remain very low. However, small amounts have been detected in body fluids up to 8 years after stopping the drug [118, 119]. This justified some warning regarding the use of BPs in premenopausal women of child bearing age. Even if there has been no demonstrated adverse foetal events in humans, large controlled studies are lacking to confirm their widespread safe use [120]. Some caution to restrict the use BPs to severe condition is still justified.

Bisphosphonate and acute phase reaction

After the first intravenous administration of a nitrogen-containing bisphosphonate (n-BP) (e.g. disodium pamidronate, zoledronic acid, ibandronate), about 25 % of patients experienced flu-like symptoms, consisting of transient and self-limited fever, myalgias and/or arthralgias for 2 to 3 days. Acute phase reaction (APR) has been associated with the release of serum inflammatory cytokines such as tumour necrosis factor (TNF α) and IL-6, but not IL-1 [121]. The origin of these pro-inflammatory agents was homed on monocytes and/or macrophages [122] but also in human peripheral blood $\gamma\delta$ T cells, which could constitute the trigger for activation of the former cells [123]. The APRs were absent or at least strongly attenuated with subsequent infusions with n-BPs. The APR has also been observed after high-dose oral monthly ibandronate [124]. The postinfusion syndrome can be reduced by acetaminophen [125]. It has been suggested that the co-administration of statins could prevent this reaction [123, 126], but this preventative effect does not seem to be systematic [127]. On the contrary, concomitant glucocorticoid (GC) therapy did not alleviate it [128]. Depletion in 25(OH)D could constitute a factor favouring the occurrence of APR after n-BPs infusion in n-BP-naïve patients, but this remains to be confirmed [129].

роший профіль безпеки для інших систем організму. У зв'язку з високою спорідненістю бісфосфонатів до кісткової тканини призначення високих фармакологічних доз препаратів виключає їхнє відкладання в інших тканинах. Насамперед кишкова абсорбція при пероральному введенні є слабкою (нижче 1 %), навіть за ідеальних умов застосування препарату (прийом таблеток натще, запивання її повною склянкою води, утримання від їжі протягом 30 хв та перебування у вертикальному положенні тощо) призводить до дуже низької пікової концентрації препарату в плазмі крові. Після внутрішньовенного введення лікарського засобу, при якому пікова концентрація є найвищою, його концентрація в сироватці крові є тимчасовою та швидкоплинною. Подібно до того, що спостерігається при пероральному введенні, концентрація препарату швидко знижується за рахунок швидкої абсорбції препарату кістковою тканиною (± 50 %) та виведення за рахунок клубочкової фільтрації та проксимальної каналцевої секреції (залишок ± 50 %) [117]. Препарати тривало депонуються у скелеті, що залежить від індивідуальної спорідненості кістки до бісфосфонатів. Частина виділених бісфосфонатів зі скелета може повторно відкластися в кісткову тканину, а частина — виділитися з сечею. Навіть якщо їх період напіввиведення є довгим, рівень у плазмі залишається дуже низьким. Проте невелика кількість може виявлятися в організмі людини ще протягом 8 років після припинення прийому препарату [118, 119]. Це пояснює деякі застереження щодо використання бісфосфонатів у жінок дітородного віку. Хоч не зареєстровано жодних несприятливих явищ для плода людини, проте не вистачає великих контрольованих досліджень, щоб підтвердити їх безпечне широке використання [120]. Деякі обмеження щодо використання бісфосфонатів при тяжких станах є виправданими.

Бісфосфонати й гостра фаза реакції на введення

Після першого внутрішньовенного введення азотовмісних бісфосфонатів (п-БФ) (наприклад, памідронова, золедроніва чи ібандронова кислота) близько 25 % пацієнтів мають гриппоподібні симптоми, що супроводжуються транзиторною лихоманкою, міалгіями та/або артралгіями, що тривають від 2 до 3 днів. Гостра фаза реакції на введення препарату пов'язана з виділенням у сироватку крові запальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини (TNF- α) і IL-6, але не IL-1 [121]. Походження цих прозапальних речовин пов'язують із моноцитами і/або макрофагами [122], а також із $\gamma\delta$ Т-клітинами у периферичній крові людини, які можуть стати тригером для активації клітин-попередників [123]. З подальшим введенням п-БФ реакція на введення стає слабкішою та може повністю зникнути. Також гостра фаза реакції на введення бісфосфонатів спостерігається після вживання високих доз оральних форм препарату, зокрема щомісячного прийому ібандронату [124]. Призначення ацетамінофену може зменшити прояви постінфузійного синдрому [125]. Було висловлено припущення, що одночасне призначення статинів може запобігти розвитку зазначеної реакції [123, 126], але ще не систематизовано дані щодо їхнього профілактичного ефекту [127]. Навпаки, супутня терапія глюкокортикоїдами не полегшує його [128]. Тяжкий дефіцит 25(OH)D можна розглядати як чинник на користь появи гострої фази реакції на введення п-БФ у пацієнтів, які ще не отримували бісфосфонати, але це ще належить підтвердити [129].

Bisphosphonate and musculoskeletal pain

Some cases of prolonged musculoskeletal pain have been reported [130] in up to 20 to 25 % of patients on alendronate and risedronate, as well as zoledronic acid [128, 131]. The majority of patients experienced gradual relief of pain after discontinuation of the drug. A few patients redeveloped pain following re-challenge of the drug. No plausible explanation has been proposed for their occurrence, and the association between BPs and musculoskeletal pain has therefore been questioned [132].

Bisphosphonate and the risk of renal failure

In line with the renal elimination of BPs, it is not recommended to prescribe BPs to patients with a creatinine clearance less than 30 ml/min, and this is specified in the Summary of Products Characteristics of BP who were granted an European Marketing Authorisation. In all pivotal studies of BPs, chronic kidney diseases (CKD) constituted an exclusion criterion, based on the calculated estimated glomerular filtration rate using the formula of Miller et al. [133]. In these large studies, however, several patients with CKD, but without other calcium metabolism abnormalities, notably in serum calcium, phosphate, alkaline phosphatase, vitamin D and PTH were included. Some exceptions to this 30 ml/min rule could therefore be theoretically possible [133–135]. Even if clinical trials and clear recommendations in the population with CKD are lacking, many clinicians suggested to halve the dose or reduce the frequency of administration of BPs in CKD [135]. Potential indications of BPs in CKD are the prevention of bone loss in kidney after transplantation. However, in these cases, no antifracture efficacy has so far been demonstrated with BP use [136–138]. Moreover, some patients treated with IV pamidronate developed low-bone turnover adynamic bone [137]. Calciophylaxis is a rare complication of CKD. Case reports have suggested the potential usefulness of BPs in its treatment [139, 140]. Proteinuria and proximal tubular necrosis has been described in mice and rats after parenteral doses of pamidronate sodium and clodronate five to 20 times higher than clinical doses used in humans [141]. However, acute renal toxicity was also reported in humans after rapid infusion of high doses of non-n-BPs [142]. Renal function deterioration, defined by elevations in the serum creatinine level, was observed in up to 15 % of the patients receiving 4 mg of zoledronic acid over 15 min in trials of treatment for bone metastases (compared with 6.7 % to 11.5 % in patients on placebo) [143]. In the doses registered for the treatment of postmenopausal osteoporosis, oral BPs did not adversely affect the renal function. With intravenous zoledronic acid infusions, with infusion times of 15 min, short-term increases in serum creatinine have been observed for 9 to 11 days in a small subset of patients [144]. It seems therefore justified that patients

Бісфосфонати та біль у скелетних м'язах

Випадки тривалого болю в скелетних м'язах були зареєстровані [130] у 20–25 % пацієнтів, які приймали алендронову, ризедонову чи золедронову кислоту [128, 131]. Більшість пацієнтів спостерігали поступове зменшення болю після припинення прийому препарату. Декілька пацієнтів реєстрували відновлення болю після заміни препаратів. Немає чіткого пояснення причини виникнення та зв'язку між БФ і появою болю в скелетних м'язах. Тому дане питання ще є відкритим [132].

Бісфосфонати та ризик ниркової недостатності

Відповідно до того, що бісфосфонати виводяться нирками, їх не рекомендують призначати в пацієнтів із кліренсом креатиніну нижче 30 мл/хв, що зазначено в короткій характеристиці бісфосфонатів, яка подана до European Marketing Authorisation (Європейського товариства з маркетингу). У всіх основних дослідженнях бісфосфонатів хронічні захворювання нирок були критерієм виключення, визначення швидкості клубочкової фільтрації проводили за формулою Miller і співавторів. [133]. Проте в цих великих дослідженнях декілька пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок, але без інших порушень метаболізму кальцію, особливо сироваткового кальцію, фосфору, лужної фосфатази, вітаміну D і паратгормону все ж були включені. Заборона введення бісфосфонатів при клубочковій фільтрації нижче 30 мл/хв розрахована теоретично [133–135]. Навіть якщо не вистачає клінічних досліджень і немає чітких рекомендацій у популяції з хронічними захворюваннями нирок, багато лікарів пропонують знижувати дозу або зменшити частоту введення бісфосфонатів [135]. Показаннями до призначення бісфосфонатів при хронічних захворюваннях нирок є запобігання втраті кісткової маси в пацієнтів після трансплантації нирок. Проте в цих хворих не доведено зниження ризику переломів [136–138]. Крім того, у деяких пацієнтів із внутрішньовенним застосуванням памідронової кислоти розвивався синдром адинамічної кістки [137]. Кальцифілаксія є рідкісним ускладненням хронічних захворювань нирок. Опубліковані клінічні випадки застосування бісфосфонатів вказують на потенційну користь застосування бісфосфонатів у лікуванні [139, 140]. Розвиток протеїнурії та некрозу проксимальних каналців описано лише в мишей і щурів при парентеральному застосуванні памідронату натрію та клодронату в дозі, вищій у 5–20 разів порівняно з дозою, яка призначалася в клінічних дослідженнях в людини [141]. Тим не менше гостра ниркова токсичність була відзначена в людей після швидкої інфузії високих доз неазотовмісних бісфосфонатів (не-п-БФ) [142]. Погіршення функції нирок, діагностоване на підставі дослідження рівня креатиніну в сироватці крові, спостерігалось в 15 % пацієнтів, які отримували 4 мг золедронової кислоти протягом 15 хв у клінічних випробуваннях із дослідження її ефективності при лікуванні кісткових метастазів (6,7 проти 11,5 % порівняно з групою плацебо) [143]. Таблетовані бісфосфонати у дозах, зареєстрованих для лікування постменопаузального остеопорозу, не мають несприятливого впливу на функцію нирок. При внутрішньовенній інфузії золедронової кислоти протягом 15 хв спостерігалось короткострокове підвищення рівня креатиніну протягом 9–11 днів у малій підгрупі пацієнтів [144]. Тому видається обґрунтованим «наводнення» пацієнтів та уникнення призначення інших фармацевтичних засобів із метою зниження ризику пошкодження функції нирок. Пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв

be well hydrated and avoid simultaneous therapeutic agents at risk of impairing renal function. Patients with a glomerular filtration rate less than 30 ml/min should ideally be excluded, the precise diagnosis of bone loss in such patients being uncertain. Other kinds of bone disease than osteoporosis could be present [144]. As there exists no head-to-head comparative trial, it is not possible to determine whether intravenous n-BPs such as pamidronate disodium or ibandronate would have a different renal safety profile than zoledronic acid [144].

Bisphosphonate and ocular risk

Cases of iritis, episcleritis and scleritis, but also conjunctivitis, have been reported after therapy with n-BPs (mainly alendronate, pamidronate disodium and zoledronic acid) in up to 1 % [145–147]. This does not seem to constitute an exclusive complication for n-BPs, but they were rarely reported with first-generation BPs [148]. Eye inflammation can resolve after local GC administration, but some patients can recur after BP rechallenge. In severe cases of uveitis and scleritis, it could be better to discontinue IV BP [149].

Bisphosphonate and the gastrointestinal tract

Digestive problems are at the origin of most drug withdrawals with oral n-BPs, mainly due to oesophageal irritation and upper gastrointestinal side effects [150]. They are poorly absorbed by the gastrointestinal tract, of the order of about 1 %. Moreover, their absorption is further reduced if they are taken with food and beverage such as coffee, milk, orange juice etc. Hence, the recommendation is to take them in a fasting condition with a glass of water and to remain fasting in an upright position for at least 30 min after swallowing the drug until the first meal of the day. These precautions help to prevent most upper gastrointestinal side effects [151]. Moreover, the availability of weekly and monthly BPs has further decreased the frequency of the upper gastrointestinal tract symptoms [152–157]. It has been suggested that a lot of adverse events in upper gastrointestinal tract might be already present prior to start BPs therapy [158] and that clinicians and patients may sometimes inappropriately attribute gastrointestinal complaints to therapy [159]. Irrespective of whether gastrointestinal symptoms in individual patients are linked with oral BPs or not, it should be remembered that such a link has not been reported with intravenous therapy.

A study based on the General Practice Research Database containing anonymised patient records of about six million people in UK suggested a doubling of the incidence of oesophageal cancer with 5 years' use of oral BPs [160], but this was not confirmed in another analysis of the same database [161]. No excess of gastric and colorectal cancer was found. Moreover, in patients with Barrett's oesophagus on oral BPs, no increased risk of oesophageal adenocarcinoma was observed [162]. Even if no definitive conclusion can be drawn from these studies, upper gastrointestinal investigation is recommended if a patient on BPs develops dysphagia and pain.

в ідеалі слід виключати. Крім того, можуть також реєструватися й інші захворювання кісткової тканини [144]. Оскільки не існує прямого порівняльного дослідження, не можна стверджувати, що призначені внутрішньовенно n-БФ, такі як памідронат динатрію чи ібандронова кислота, будуть мати інший нирковий профіль безпечності, ніж золедроновна кислота [144].

Бісфосфонати та ризик офтальмологічних ускладнень

Після терапії n-БФ (в основному при застосуванні алендронової, памідронової та золедронової кислоти) зареєстровано менше 1 % випадків ірити, епісклериту й склериту, а також кон'юнктивіту [145–147]. Вони видаються не ексклюзивними ускладненнями для n-БФ, проте про них рідко повідомлялося при застосуванні бісфосфонатів першого покоління [148]. Запалення очей усувалось при призначенні глюкокортикоїдів, але у деяких пацієнтів воно знов з'являлося після застосування іншого препарату бісфосфонатів. У тяжких випадках увейту та склериту краще відмінити внутрішньовенні бісфосфонати [149].

Бісфосфонати та ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту

Проблеми з травленням є причиною припинення прийому таблетованих форм бісфосфонатів, в основному через подразнення стравоходу та побічну дію з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [150]. Вони погано всмоктуються у шлунково-кишковому тракті, абсорбується лише близько 1 %. Більше того, їх всмоктування зменшується ще більше, якщо вони приймаються під час їжі та з такими напоями, як кава, молоко, апельсиновий сік тощо. З огляду на це рекомендують їх приймати натщесерце, запивати склянкою води й залишатися у вертикальному положенні принаймні 30 хвилин після ковтання таблетки до сніданку. Ці заходи допомагають запобігти виникненню більшості побічних ефектів із боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [151]. Крім того, призначення препарату один раз на тиждень чи на місяць, ще більше знижує частоту симптомів із боку верхніх відділів травного тракту [152–157]. Було висловлено припущення, що багато розладів із боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту могли бути вже до початку терапії бісфосфонатами [158], а лікарі та пацієнти іноді недоречно приписують шлунково-кишкові ускладнення терапії бісфосфонатами [159]. Незалежно від того, пов'язані шлунково-кишкові симптоми в окремих пацієнтів з прийомом пероральних бісфосфонатів чи ні, слід пам'ятати, що такого зв'язку не повідомлялося при застосуванні внутрішньовенної терапії.

Дослідження, що ґрунтуються на даних загальної бази досліджень практикуючих лікарів (General Practice Research Database), що містить анонімні записи пацієнтів, близько шести мільйонів жителів Великої Британії, зареєстрували у два рази вищі показники захворюваності на рак стравоходу при 5-річному призначенні таблетованих бісфосфонатів [160], але це не було підтверджено в іншому аналізі тієї ж бази даних [161]. Зростання частоти раку шлунка та товстої кишки не було відзначено. Крім того, у пацієнтів із синдромом Барретта, які приймали пероральні бісфосфонати, не спостерігалось підвищення ризику розвитку аденокарциноми стравоходу [162]. Проте навіть якщо ще не зроблено остаточного висновку на підставі цих досліджень, рекомендується провести дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, якщо в пацієнта, який приймає бісфосфонати, розвивається дисфагія та біль.

Bisphosphonates and cardiovascular risk

In the pivotal study of zoledronic acid versus placebo in postmenopausal osteoporotic women, atrial fibrillation reported as serious adverse events (SAEs) was more frequent in the actively treated patients (1.3 % versus 0.5 %; $p < 0.001$). This was not observed in the HORIZON recurrent fracture trial, in which a similar frequency of 'serious' atrial fibrillation was observed both in actively treated and placebo-treated patients (1.1 % versus 1.3 %) [163]. Post hoc analyses of previous main trials on alendronate, risedronate and ibandronate having involved about 30,000 patients did not show any clear-cut association with atrial fibrillation [164–166]. It is possible that a lot of BP-treated patients have increased risks of cardiovascular events already before the start of therapy [167, 168]. Also, any potential cardiovascular risk should be weighted against the benefits of BP therapy. These include the well-documented antifracture efficacy, of course, but may also include additional benefits like the mortality benefit after hip fracture with zoledronic acid therapy, a 30 % mortality reduction not simply attributable to anti-fracture efficacy [163, 169].

Bisphosphonate and hypocalcaemia

BPs and in particular n-BPs are potent inhibitors of osteoclastic bone resorption. They can therefore provoke hypocalcaemia, hypocalciuria and PTH reaction in some cases. Etidronate, however, did not induce any fall in serum and urine calcium because it acutely impaired the accretion of calcium into bone, offsetting a hypocalcaemic response [170]. Even with intravenous potent n-BPs, symptomatic hypocalcaemia rarely occurs in the treatment of osteoporosis under usual conditions, i.e. with supplemental calcium and vitamin D, lack of pre-existing hypoparathyroidism and/or renal failure.

Miscellaneous

— Skin reactions like rash, pruritus and urticaria have been rarely reported with BP use. Re-challenge was positive in some cases [171]. Change of BP was not always accompanied by resurgence of symptoms, suggesting that BP-induced cutaneous reactions are probably not attributable to a class effect [171].

— Extremely rare case reports of damage to the oral mucosa, apparently not related to osteonecrosis of the jaw, have been reported with the incorrect administration of n-BPs. Discontinuation of the inappropriate use allowed healing of the mucosa ulcers, even with maintained oral intake, but taken according to the prescription instructions [172].

— A few reports of transient hepatitis after months to years of alendronate and/or risedronate, with liver biopsies compatible with a drug-induced toxicity, have been described [173, 174]. Healing occurred soon or later after stopping the drug.

Бісфосфонати та розвиток серцево-судинних ускладнень

В основному плацебо-контрольованому дослідженні з вивчення ефективності золедронової кислоти серед жінок у постменопаузальному періоді з остеопорозом фібриляція передсердь як зареєстроване серйозне небажане явище частіше реєструвалася в групі, яка приймала активне лікування (1,3 проти 0,5 %, $p < 0,001$). У дослідженні HORIZON recurrent fracture подібного співвідношення не відзначалося: у ньому частота «серйозної» фібриляції передсердь була однаковою як в основній, так і в групі плацебо (1,1 проти 1,3 %) [163]. Post hoc аналіз попереднього основного клінічного дослідження з вивчення ефективності алендронової, ризедронової та ібандронової кислоти, що включало близько 30 000 пацієнтів, не показав чіткого зв'язку їх прийому з фібриляцією передсердь [164–166]. Цілком можливо, що багато пацієнтів, які почали приймати бісфосфонати, мали підвищений ризик розвитку серцево-судинних ускладнень вже до початку терапії [167, 168]. Крім того, будь-який потенційний ризик розвитку серцево-судинних ускладнень повинен розглядатися через призму переваг терапії бісфосфонатами. До останніх зараховують добре задокументоване зниження частоти переломів і, звичайно, інші переваги, зокрема зниження смертності після перелому шийки стегна на тлі терапії золедроновою кислотою, причому зниження смертності на 30 % пов'язане не тільки зі зниженням частоти переломів [163, 169].

Бісфосфонати та гіпокальціємія

Бісфосфонати, особливо n-БФ, є потужними інгібіторами кісткової резорбції остеокластами. Тому вони можуть викликати гіпокальціємію, гіпокальціурію та в деяких випадках зміну рівня паратгормону. Проте прийом етидронату не викликає зниження рівня кальцію ні в сироватці крові, ні в сечі, оскільки він сприяє швидкому відкладанню кальцію в кісткову тканину, оминаючи ефект гіпокальціємії [170]. При внутрішньовенному введенні потужних n-БФ при лікуванні остеопорозу в звичайних умовах, тобто з додатковим призначенням препаратів кальцію та вітаміну D, рідко спостерігається симптоматична гіпокальціємія, лише при наявності гіпопаратиреозу і/або ниркової недостатності.

Інші побічні ефекти

— Про шкірні реакції, такі як висипка, свербіж і кропивниця, рідко повідомлялося при застосуванні бісфосфонатів. У деяких випадках спостерігався їх рецидив [171]. Зміна бісфосфонатів не завжди супроводжувалася відновленням симптомів, якщо припустити, що індукована бісфосфонатами шкірна реакція, ймовірно, не є клас-залежною [171].

— Дуже рідко повідомлялося про випадки пошкодження слизової оболонки порожнини рота, що не були пов'язані з остеонекрозом щелепи та були зареєстровані при неправильному призначенні n-БФ. Припинення неправильного застосування бісфосфонатів вело до загоєння виразок слизової оболонки, навіть при збереженні перорального прийому препарату та при дотриманні інструкції [172].

— Було декілька повідомлень про випадки транзиторного гепатиту після прийому протягом кількох місяців до декількох років препаратів алендронової та/або ризедронової кислоти. Гепатит був підтверджений при біопсії печінки із дослідженням лікарської токсичності [173, 174]. Одуження наставало одразу ж після припинення прийому препарату чи дещо пізніше.

Bisphosphonates and cancer

BPs constitute an efficacious therapy in order to prevent skeletal complications in patients with bone metastases. They might help to maintain functional independence and quality of life [175]. Several BPs have shown some efficacy in this regard, but owing to its easy mode of administration and its potency, zoledronic acid became the most used drug. Improved quality of life and prolonged disease-free survival have been observed with adjuvant therapy with zoledronic acid. In addition, zoledronic acid has shown a direct inhibition of tumorigenesis and cellular growth in preclinical models. So far, clinical results remain controversial [160, 176–183].

SAPHO syndrome

Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome is a rare condition consisting of sterile inflammatory osteoarticular disorders, frequently associated with skin lesions resistant to conventional anti-inflammatory therapy [184]. Several case reports have shown successful therapy with infusions of pamidronate disodium and zoledronic acid [185, 186].

Multicentric reticulohistiocytosis

Multicentric reticulohistiocytosis is a rare systemic condition characterized by erosive polyarthritides frequently progressing to arthritis mutilans and papulonodular lesions on the skin. Alleviation of the arthritis and concurrent reduction of the size and number of cutaneous nodules have been observed in single case reports with therapy with alendronate, pamidronate and zoledronic acid [187].

Hypertrophic osteoarthropathy

Hypertrophic osteoarthropathy can be disabling and resistant to analgesic and anti-inflammatory drugs. Clubbing, arthralgias, cutaneous and osseous (periosteal) proliferation in the upper and lower extremities are frequently associated with bronchogenic carcinoma and right-to-left cardiac shunts. A few case reports have shown an effective alleviation of symptoms after pamidronate disodium and zoledronic acid in both benign and malignant conditions [188].

There are potentially other indications for BPs such as periodontitis leading to local bone loss. However, there is not yet enough evidence to recommend a wide use of BPs in the treatment of this condition. Moreover, the theoretical albeit questioned risk of osteonecrosis of the jaw could deter clinicians to use them thoughtlessly [189].

Бісфосфонати та рак

Бісфосфонати є ефективним засобом терапії з метою запобігання скелетним ускладненням у хворих із метастазами в кістки. Препарати можуть сприяти підтриманню функціональної незалежності пацієнтів та покращенню якості їх життя [175]. Декілька бісфосфонатів показали ефективність у цьому відношенні, але через простий спосіб введення та потенціал дії золедронової кислоти остання найбільш часто використовується в подібних випадках. Поліпшення якості життя та тривалі виживання без ознак захворювання спостерігалося при ад'ювантній терапії золедроновою кислотою. Крім того, на доклінічних моделях показано, що золедренова кислота безпосередньо пригнічує онкогенез та клітинний ріст. Проте досі клінічні результати залишаються дискусійними [160, 176–183].

Синдром SAPHO

Включає в себе синовіт, акне, пустульоз, гіперостоз та остейт. Синдром є рідкісним захворюванням, в основі якого лежить неінфекційне запальне ураження кістково-суглобового апарату, часто поєднане з пошкодженням шкіри (висипкою), стійке до звичайної протизапальної терапії [184]. Описано декілька клінічних випадків ефективної терапії памідроною та золедроновою кислотою [185, 186].

Множинний ретикулогістіоцитоз

Множинний ретикулогістіоцитоз — це рідкісне системне захворювання, яке характеризується ерозивним поліартритом, що часто прогресує до мотилиючого артриту, та папульозно-грануломатозним ураженням шкіри. Полегшення перебігу артриту та зменшення розміру й кількості шкірних гранулом було зареєстровано в одному опублікованому клінічному випадку при призначенні терапії алендроновою, памідроною та золедроновою кислотою [187].

Гіпертрофічна остеоартропатія

Гіпертрофічна остеоартропатія є інвалідизуючим та стійким до призначених анагетичних і протизапальних препаратів захворюванням. Симптомами є «барабанні палички», артралгії, проліферація шкіри й кісток (періостальна) верхніх та нижніх кінцівок, часто реєструється карцинома бронхів та серце з праволівим шунтом. У декількох опублікованих клінічних випадках показано полегшення симптомів після призначення памідроною та золедронової кислоти за наявності як доброякісних, так і злоякісних станів [188].

Також потенційно є інші показання для призначення бісфосфонатів, такі як періодонтит, що призводить до локальної втрати кісткової маси. Тим не менше до цих пір немає достатньо доказів, щоб рекомендувати широке використання бісфосфонатів у лікуванні зазначеного захворювання. Крім того, є теоретичні сумніви щодо ризику розвитку остеонекрозу щелепи й це, ймовірно, і відлякує лікарів використовувати їх без чітких показань [189].

To be continued in the next issue

List of references is in the editorial office

Продовження в наступному номері

Список літератури знаходиться у редакції