

ВЛИЯНИЕ 5-ЛЕТНЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА В КОМБИНАЦИИ С КАРБОНАТОМ КАЛЬЦИЯ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ФОРМАХ СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН

С.С. РОДИОНОВА^{1*} У.Р. ХАКИМОВ^{2**}

¹д.м.н., профессор научно-клинического центра остеопороза ФГБУ «ЦИТО им Н.Н. Приорова» МЗ РФ

²аспирант научно-клинического центра остеопороза ФГБУ «ЦИТО им Н.Н. Приорова» МЗ РФ

Представлены результаты 5-летнего использования комбинации альфакальцидола с карбонатом кальция на минеральную плотность костной ткани у 47 мужчин с первичными формами системного остеопороза, которые свидетельствуют об эффективности такого лечения пациентов с низкооборотной и нормооборотной формами остеопороза. Достоверный прирост МПК L1-L4 отмечен после первого года лечения, в шейке бедра – только после 3-х лет лечения. Сравнения величины прироста МПК по годам показало, что эффективность лечения увеличивается с его продолжительностью.

Мониторинг показателей Са крови и мочи, проводимое 1 раз в 3 месяца до 1-го года лечения и 1 раз в 6 месяцев в последующие годы, позволяет исключить возможность гиперкальциемии на протяжении всего периода лечения и обеспечить персонализацию лечения

Ключевые слова: остеопороз у мужчин, первичные формы остеопороза у мужчин, альфакальцидол, карбонат кальция, МПК, DXA.



В патогенезе первичного остеопороза (ОП) у мужчин (приходится до 40% всех [1] случаев заболевания), как и у женщин, значительная роль отводится нарушениям метаболизма D-гормона [2]. Исходя из этих представлений витамин D и его активные метаболиты (альфакальцидол и кальцитриол) используются в комбинации с препаратами кальция для лечения первичных форм остеопороза [3]. Альфакальцидол, обладающий более мягким лечебно-профилактическим действием по сравнению с кальцитриолом, широко применяется в комплексной терапии для профилактики потери костной ткани и снижения риска падений у пациентов, принимающих стероиды [4]. Чаще публикуются данные о его использовании у женщин [5], либо применении в комбинации с бисфосфонатами у пациентов с вторичным остеопорозом [4]. Работ, посвященных использованию альфакальцидола у мужчин с первичными формами заболевания, тем более его длительному применению практически нет. В этой связи проведенные исследования по изучению эффективности длительного приема альфакальцидола при первичном остеопорозе у мужчин представляется актуальным.

Целью настоящего исследования являлась оценка влияния длительного применения альфакальцидола в комбинации с карбонатом кальция на МПК и снижение риска переломов у мужчин с первичными формами системного остеопороза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 114 мужчин с первичными формами (ювенильная и идиопатическая) системного остеопороза (39 пациентов в возрасте от 16 до 20 лет, 38 – от 21 до 50 лет и 37 – старше 50 лет). Основанием для диагноза ОП было наличие низкоэнергетических переломов тел позвонков (29 человек) или периферических костей скелета (43 больных) и/или потери МПК (42 пациента), соответствующая $<-2,5$ SD по T - критерию для лиц старше 50 лет и $<-2,0$ SD по Z-критерию для лиц моложе 50 лет (международное общество денситометрии и

международный фонд остеопороза рекомендуют такой же подход в оценке величины потери МПК, как и для диагностики остеопороза у женщин, но с использованием нормативной базы здоровых мужчин). Кроме снижения МПК для диагноза первичного остеопороза у мужчин, как и у женщин, имели значение низкоэнергетические переломы у родственников. У всех 42 пациентов, не имевших переломов на фоне дефицита МПК превышающего $-2,5$ SD по T-критерию или $-2,0$ SD по Z-критерию, были указания на наличие низкоэнергетических переломов у родственников первой линии. В исследование включались пациенты, у которых маркеры резорбции и костеобразования не выходили за пределы верхней границы нормы или были на уровне, близком к нижней границе нормы: нормооборотная и низкооборотная формы остеопороза. Критериями исключения были вторичный остеопороз, остеопения, несовершенное костеобразование, гипофосфатемия, сопутствующие соматические заболевания, которые могли быть причиной метаболических нарушений в костной ткани. Также исключались пациенты, которые в течение предшествующих 12 месяцев получали лечение по поводу системного остеопороза (миокальцик, бисфосфонаты).

Больным при включении в исследование выполнялась DXA (LUNAR Prodigy) с оценкой МПК в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) и шейке бедренной кости (Neck) только для лиц старше 20 лет. Кроме того, при первом обращении оценивались показатели гомеостаза кальция (общий и ионизированный кальций крови, паратиреоидный гормон, кальций суточной мочи), маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза и остеокальцин), маркер резорбции (ДПИД-дезоксипиридинолин утренней мочи), уровень 25(OH)D. Исследование остеокальцина (Электрохемилюминесцентный иммуноанализ Cobas 601), паратгормона (Электрохемилюминесцентный иммуноанализ Cobas 601), ДПИД (хемилюминесцентный иммуноанализ на аппарате IMMULITE 2000 реактивы фирмы Simens), 25(OH)D (хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах Architect i2000) проводилось в лаборатории ИНВИТРО, щелочной фосфатазы (ЩФ), кальция, фосфо-

ра крови и кальция суточной мочи в лаборатории ЦИТО. Кальций крови и суточной мочи в течение первого года лечения мониторировали каждые 3 месяца, в последующие годы – один раз в 6 месяцев, паратгормона, ДПИД и остеокальцин – один раз в год. Динамика МПК оценивалась проведением ежегодной денситометрии. Вероятность новых переломов тел позвонков контролировали ежегодной рентгенографией позвоночника в боковой проекции, другие сегменты скелета исследовались только при наличии жалоб.

Для исключения образования камней в почках на фоне проводимой терапии всем пациентам 1 раз в год выполнялось УЗИ-обследование (проводилось по месту жительства и в ЦИТО предоставлялось заключение).

Пациентам рекомендовался ежедневный прием 1000-1200 мг кальция (обязательно 500 мг карбоната кальция в виде препарата и 500-700 мг, кальция с пищевыми продуктами) и совмещать препараты карбоната кальция с приемом пищи. Доза альфакальцидола колебалась у разных пациентов от 0,5 мкг до 1,25 мкг и подбирались индивидуально для каждого пациента в течение первых 6 месяцев при мониторинговании уровня кальция крови и мочи с интервалом 1, 3 и 6 месяцев. В последующем изменение дозы альфакальцидола требовалось в тех случаях, когда при контрольном исследовании показатели гомеостаза кальция выходили за пределы колебаний нормы. Такой подход обеспечивал персонализацию проводимого лечения.

Спустя год от начала исследования анализ результатов лечения проведен у 111 пациентов из 114: 3 пациента (из группы 3) без указания причины покинули исследование. Анализ 5-летнего приема альфакальцидола в комбинации с карбонатом кальция проведен у 47 пациентов, которые не прекращали лечение весь период наблюдения и строго выполняли рекомендации (часть выбывших пациентов прервала лечение через 3 года, часть – через 4 года, часть -- не закончила 5-летний прием препарата к моменту проведения анализа). Пациенты, закончившие 5-летний срок лечения, были из следующих возрастных групп на начало исследования (17 пациентов в возрастной группе до 20 лет, 14 – из группы от 21 до 50 лет и 16 – старше 50 лет) и 74,4% их них на начало лечения имели один или более низкоэнергетических переломов.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для оценки результатов повторных клинических исследований использовался непараметрический дисперсионный анализ (критерий Фридмана) с дальнейшими парными сравнениями по критерию Ньюмена-Кейлса и в случаи сравнения с результатами до лечения (контрольная группа) критерий Даннета. В случаях, удовлетворяющих нормальному распределению (критерий Колмогорова – Смирного), применялся дисперсионный анализ повторных измерений с парными сравнениями по критерию Шеффе. Для простых парных сравнений использовали критерий Уилкоксона.

Критическое значение оценивалось при уровне значимости 0,05. При множественных сравнениях использовалась

поправка Бонферрони. Расчеты выполнены по программе SPSS-20 [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика включенных в исследование пациентов трех возрастных групп представлена в табл.1. Группы разного возраста не различались по числу лиц с низкоэнергетическими переломами и исходному дефициту МПК (возможность сравнения групп разного возраста по величине дефицита МПК или оценки динамики МПК всех пациентов без разделения на возрастные группы при использовании одновременно Z – критерия и T-критерия опиралась на тот факт, что значения Z и T-критериев являются безразмерными величинами, а МПК в г/см² в любом возрасте представляется одной и той же размерностью). Учитывая, что число пациентов, завершивших годичный прием препарата, было почти в 2 раза больше, чем число лиц, получавших лечение в течение 5 лет (111 человек против 47), анализ динамики МПК L1-4 и шейки бедра как отдельно для выделенных групп, так и в общей группе проводился на двух временных интервалах: 1 год и 5 лет.

В табл.2 представлена динамика МПК в L1-4 отдельно для каждой возрастной группы через год от начала лечения. Прирост МПК (Z – критерий или T-критерий) составил соответственно по группам 4,8%, 10,8%, 10,7%. Для 1 группы различия были недостоверными, во 2 и 3 группе отмечено достоверное увеличение МПК (даже с учетом поправки Бонферрони, $p < 0,001$, парный T критерий). В абсолютных значениях прирост по группам составил соответственно; 4,5%, 2,6%, 3,6%. В 1 и 3 группе различия были достоверными, соответственно $p = 0,02$ и $p = 0,011$. Во 2 группе изменения МПК оказались недостоверными ($p = 0,045$, поправка Бонферрони). Различия между группами спустя год, как и до начала лечения, оставались недостоверными.

При анализе динамики МПК через 1 год без разделения больных на возрастные группы (табл.3) в L1-4 наблюдался достоверный прирост МПК (непараметрическая

Таблица №1

Характеристика включенных в исследование пациентов

Группа больных	1 группа	2 группа	3 группа
Возраст	17-20	21-50	51 и выше
Число пациентов	39	38	34
Число пациентов с низкоэнергетическими переломами	69,2%(27)	63,1%(24)	61,7%(21)
МПК L1-L4 по Z-критерий	-2,4692±0,306	-2,3132±0,308	
МПК L1-L4 по T-критерий			-2,1559±0,432
L1-L4 г/см ²	0,8756±0,042	0,9187±0,042	0,9277±0,056
Паратгормон	5,989±0,52 (3,39-9,18)	5,8±0,598 (1,81-11,0)	5,7±0,554 (2,10-8,85)
Са общий	2,45±0,056 (2,01-3,20)	2,35±0,054 (1,91-2,70)	2,32±0,056 (2,02-2,70)
Са ⁺⁺	1,11±0,030 (0,77-1,29)	1,12±0,028 (0,77-1,28)	1,13±0,032 (0,90-1,32)
Щелочная фосфатаза	97,52±12,42 (42-153)	91,40±13,14 (40-165,00)	86,24±12,62 (44-156)
ДПИД*	8,92±2,222	6,72±0,164	4,90±0,662
Остеокальцин*	37,12±6,92	29,07±8,64	20,82±4,06

*Для маркеров резорбции и костеобразования использовались возрастные нормы (Лаборатории Инвитро)

статистика, критерий Уилкоксона) как по абсолютным значениям, так и по T и Z-критериям ($p < 0,001$), соответственно 3,6% и 8,5%.

Динамика МПК на 5-летнем интервале лечения представлена в табл.4. В первой возрастной группе за первый год имела место незначительная потеря МПК (Z-критерий) по отношению к исходной величине -0,47%. Однако в последующие годы МПК постоянно увеличивалась: соответственно 3,9%, 6,5%, 11,6%, 32,6%. Во второй группе (Z-критерий) на этих же временных интервалах увеличение МПК составило: 5,7%, 9,8%, 26,2%, 34,4% и 42,3%. Увеличение МПК в 3 группе (T-критерий) по годам было следующим: 5,6%, 11,8%, 15,9%, 25,1% и 37,9%.

При парных сравнениях с начальным значением (Z-критерий) в 1 группе достоверные отличия, несмотря на ежегодную прибавку МПК, выявлены только на 4-ом ($p < 0,05$) и 5-ом ($p < 0,01$) годах лечения. Во 2 группе (Z-критерий) достоверные различия имели место после 3-х, 4-х и 5 лет лечения ($p < 0,01$). В 3 группе достоверные различия МПК (T-критерий), как и в первой группе, появились только после 4-х лет лечения и сохранились после 5 лет лечения ($p < 0,01$, критерий Даннета). Различия между группами во всех временных интервалах по-прежнему оставались недостоверными.

Прирост МПК в г/см² по отношению к исходному значению по годам распределился следующим образом: в первой группе увеличение составило 1,4%, 3,7%, 1,8%, 3,6% и 6,8%. Во второй группе в первые два года наблюдалась незначительная потеря МПК, соответственно (-0,1%) и (-1,8%), в последующие три года МПК увеличилась соответственно на 4,4%, 5,1% и 5,8%. В 3 группе прирост МПК составил по годам: 1,9%, 3,2%, 2,6%, 5,5% и 7,4%. При парных сравнениях с начальным значением МПК оказалось, что в группе 1 достоверные различия выявляются только после 4-х лет лечения ($p < 0,05$) и сохраняются на после 5-ти лет $p < 0,01$). Во 2-й группе различия оставались недостоверными на протяжении всего периода наблюдения. В группе 3 достоверные различия были отмечены только после 5-ти лет лечения ($p < 0,01$, критерий Даннета).

Прирост МПК в L1-L4 после 5-летнего лечения в общей группе (табл.3) составил 39,5% (оценивались T и Z-критерии), а в абсолютных цифрах - 8,7%, в обоих случаях был достоверным ($p < 0,001$, критерий Фридмана). При парных сравнениях установлено, что достоверный прирост МПК происходил ежегодно: на 1-м году ($p < 0,01$), на 2-ом ($p < 0,05$), и 3,4 и 5 ($p < 0,01$, критерий Ньюмена-Кейсли) годах лечения. При анализе динамики МПК в абсолютных значениях оказалось, что достоверные различия также есть ($p < 0,001$, критерий Фридмана), однако парные сравнения установили, что достоверный прирост МПК имел место на 1-ом ($p < 0,01$), 3-ем ($p < 0,05$) и 5-ом ($p < 0,01$, критерий Ньюмена-Кейсли) годах лечения. На 2-м и 4-м годах лечения прирост МПК оказался недостоверным.

МПК шейки бедра оценивалась в 2-х возрастных группах (2 и 3). Динамика МПК различно для групп по годам представлена в табл.5 и без разделения на группы в табл.6. На фоне лечения у пациентов 2-ой группы наблюдалось увеличение МПК (Z критерий), соответственно по годам: 7,2%, 8,6%, 12,9%, 21,5% и 20,8%. В абсолютных значениях прирост МПК отмечен только после 3-х лет лечения, соответственно 5,2%, 6,25, 5,4%. Несмотря на столь значительный прирост, особенно по Z- критерию, различия с исходными значениями были недостоверными (критерий Круксала-Уоллиса). В 3-ей группе прирост по T-критерию отмечен после 2-х лет и составил соответственно по годам 8,1%, 21,5%, 27,5% и 26,9%. В абсолютных значениях прирост был отмечен уже спустя 1 год и составил по годам 2,1%, 6,3%, 7,4%, 5,3% и 7,4%, различия также были недостоверными.

В объединенной группе больных (2 и 3 группы) спустя год от начала лечения прирост МПК (Z и T-критерии) составил 13,5% и в абсолютных значениях 4,4%, различия были недостоверными. Через 5 лет прирост составил соответственно 32% и 12,2% и различия оказались достоверными. При парных сравнениях установлено, что включительно до 3-го года лечения этот показатель в области шеек бедренных костей не менялся. Достоверное увеличение МПК по этому критерию выявлено только на 4-м и 5-м годах лечения ($p < 0,01$, критерий Ньюмена-Кейсли). При анализе динамики МПК в абсолютных значениях достоверные различия ($p = 0,014$, критерий Фридмана) с исходными значениями, которые как показали парные сравнения, выявлялись только на 3-м и 5-м годах лечения.

Не отмечено влияния возраста пациентов на динамику МПК: различия между группами как спустя 1 год, так и 5 лет на фоне проводимой терапии оставались недостоверными (критерий Уилкоксона).

Таблица №2
Динамика МПК в L1-L4 через 1 год от начала лечения альфакальцидолом в комбинации с карбонатом кальция по выделенным возрастным группам.

Группы больных	МПК (Z-критерий) до и после лечения	МПК (T-критерий) до и после лечения	Прирост МПК в %	МПК (г/см ²) до и после лечения	Прирост МПК в %
1	-2,4692±0,306 -2,3564±0,311	-	4,8	0,8756±0,042 0,9168±0,038	4,5**
2	-2,3132±0,308 -2,0868±0,286	-	10,8*	0,9187±0,042 0,9427±0,029	2,6
3	-	-2,1559±0,432 -1,9471±0,402	10,7*	0,9277±0,056 0,9625±0,054	3,6**

*Различие достоверны $p < 0,001$

**Различие достоверны $p = 0,02$

Таблица №3
Динамика МПК в L1-L4 через 1год и 5 лет без разделения больных на группы.

Год наблюдения	МПК по Z и T-критерию до и после лечения	Прирост в %	МПК в г/см ² до и после лечения	Прирост в %
0	-2,31980±0,199	-	0,90630±0,02746	-
1	-2,13870±0,193*	8,5	0,93970±0,02410*	3,6
5	-1,66260±0,562**	39,5	0,99293±0,13830**	8,7

*Различие достоверны $p < 0,0001$

**Различие достоверны $p < 0,01$

Распределение больных с переломами и без переломов, включенных в 5-летнее исследование, представлено в табл. 7. При анализе рентгенограмм позвоночного столба, выполняемых ежегодно в течение 5 лет (47 пациентов), выявлено 3 новых перелома, которые имели место на первом (2 случая) и на 2-ом (1 случай) годах лечения. На первом году лечения 2 новых перелома (периферических костей скелета, один из которых – пяточная кость) отмечены у пациента из группы 3 после высокоэнергетической травмы. При включении в исследование у пациента был перелом тела позвонка без указаний на травму. Еще у одного больного (группа 2) новый компрессионный перелом тела позвонка выявлен спустя 2 года от начала лечения. Указаний на травму не было, перелом выявлен при контрольной (ежегодной) плановой рентгенографии позвоночника.

ОБСУЖДЕНИЕ

В группу для лечения альфакальциолом были включены пациенты, у которых маркеры резорбции и костеобразования оставались в пределах референсных значений или показатели были ближе к нижней границы нормы, т.е. пациенты с низкооборотной или нормооборотной формой системного остеопороза. Использование альфакальцидола для лечения таких пациентов основывалось, с одной стороны, на известной способности препарата оказывать влияние (в зависимости от ситуации) на оба процесса ремоделирования [7]. В данной группе пациентов мы ожидали анаболического эффекта альфакальцидола. Возможность усиления интенсивности костеобразования под влиянием

Таблица №4
Динамика МПК в L1-L4 за 5 летний период лечения альфакальциолом в комбинации с карбонатом кальция по выделенным возрастным группам.

Группы больных	Год наблюдения	МПК по Z-критерию	МПК по T-критерию	Прирост в %	МПК г/см ²	Прирост в %
1	0	-2,4882±0,388	-	-	0,87459±0,058	-
	1	-2,4765±0,456	-	0,47	0,88688±0,112	1,4
	2	-2,3941±0,400	-	3,9	0,90853±0,054	3,7
	3	-2,3353±0,340	-	6,5	0,89094±0,054	1,8
	4	-2,2294±0,340	-	11,6*	0,90688±0,056	3,6*
2	0	-2,4733±0,520	-	-	0,93207±0,088	-
	1	-2,3400±0,520	-	5,7	0,93171±0,060	-0,01
	2	-2,2533±0,500	-	9,8	0,91521±0,074	1,8
	3	-1,9600±0,516	-	26,2**	0,97521±0,086	4,4
	4	-1,8400±0,458	-	34,4**	0,98214±0,062	5,1
3	0	-	-1,8933±0,760	-	0,97373±0,094	-
	1	-	-1,7933±0,738	5,6	0,99273±0,090	1,9
	2	-	-1,6933±0,706	11,8	1,00640±0,102	3,2
	3	-	-1,6333±0,702	15,9	0,99920±0,084	2,6
	4	-	-1,5133±0,684	25,1**	1,03060±0,086	5,5
5	-	-1,3733±0,684	37,9**	1,05180±0,086	7,4**	

*Различие достоверны $p < 0,005$

**Различие достоверны $p < 0,001$

альфакальцидола была подтверждена в экспериментальном исследовании [7]. Авторы показали, что альфакальцидол *in vivo* подавляет резорбцию кости, не снижая при этом интенсивности костеобразования, хотя в исследованиях *in vitro* [8] были получены убедительные доказательства, что альфакальцидол стимулирует образование остеокластов опосредованно через остеобласты, которые начинают под его влиянием экспрессировать RANKL. При гистоморфометрическом исследовании биоптатов из крыла подвздошной кости в динамике (до и после проведенного лечения) мужчин с идиопатической формой остеопороза, получавших альфакальцидол в течение года [9], при наличии признаков усиления костеобразования и достоверном увеличении объема губчатой кости одновременно отмечено увеличение числа остеокластов. Увеличение числа остеокластов позволило авторам высказать предположение о связи усиления костеобразования с первоначальным усилением резорбции. Такой механизм влияния альфакальцидола на ремоделирование по мнению авторов имеет место при низкооборотной и нормооборотной формах остеопороза, когда у пациентов, как в нашем исследовании, значения маркеров ремоделирования не выходят за пределы референсных значений.

Еще одним основанием для использования альфакальцидола являлись данные о сниже-

Таблица №5
Динамика МПК в шейке бедра за 5 летний период лечения альфакальциолом в комбинации с карбонатом кальция в выделенных возрастных группах.

Группы больных	Год наблюдения	МПК по Z-критерию	МПК по T-критерию	Прирост в %	МПК г/см ²	Прирост в %
2	0	-1,4357±0,680	-	-	0,9672±0,1240	-
	1	-1,3143±0,540	-	7,2	0,9670±0,0920	0
	2	-1,2857±0,540	-	8,6	0,9443±0,0860	-2,1
	3	-1,2214±0,640	-	12,9	1,0114±0,1140	5,2
	4	-1,1071±0,580	-	21,5	1,0254±0,0740	6,2
	5	-1,1143±0,354	-	20,8	1,0121±0,0820	5,4
3	0	-	-1,6533±0,600	-	0,9402±0,0700	-
	1	-	-1,8067±0,540	-12,5	0,9693±0,0720	2,12
	2	-	-1,3200±0,580	8,1	1,0018±0,1080	6,3
	3	-	-1,2667±0,780	21,2	1,0112±0,0740	7,4
	4	-	-1,1600±0,480	27,5	0,9945±0,0640	5,3
	5	-	-1,1733±0,540	26,9	1,0128±0,0700	7,4

нии при системном остеопорозе синтеза D-гормона (активного метаболита витамина D-кальцитриола) в почках и костях, уменьшении плотности рецепторов D-гормона (VDR) и/или снижения аффинности этих рецепторов к D-гормону в органах мишенях [2]. По мнению авторов, пероральный прием нативного витамина-D в таких случаях не всегда приводит к увеличению активных форм D-гормона, тем более у пациентов с исходно восполненным уровнем 25(OH)D (таких у нас было почти 50 %). Причиной недостаточного образования 1,25(OH)2D3 может быть и сниженная функция окощитовидных желез [10]. Эти дефекты, полагают некоторые исследователи [11], можно преодолеть только с помощью аналогов D-гормона, которые модулируют процессы экспрессии и активации самих VDR. Есть также точка зрения [12], что верифицированный остеопороз, вне зависимости от содержания витамина D в крови, требует назначения активных метаболитов D-гормона. Преимущество альфакальцидола, по мнению авторов, состоит в том, что являясь пролекарством, D-гормон активируется в печени и других органах-мишенях, в том числе в костной ткани, поэтому дефицит D-гормона может быть эффективно восполнен в обход природной почечной системы регуляции. Целесообразность использования альфакальцидола обосновывается также его влиянием на миоциты и дифференцировку миоцитов [13], что снижает риск падений и тем самым переломов [3].

Включение в комплексное лечение первичного системного остеопороза у мужчин карбоната кальция обусловлено его биологической ролью в обеспечении нормальной деятельности органов и систем, в том числе прочности и качества костной ткани [14]. Рекомендовался прием 1000-1200 мг кальция в сутки, причем в виде препарата карбоната кальция только 500 мг. Карбонат кальция больные принимали во время приема пищи, так как известно, что в этом случае снижается вероятность образования оксалатных камней в почках [15]. Опасность сердечно-сосудистых осложнений от назначенной дозы карбоната кальция, по нашему мнению, исключалась, так как есть данные, что угроза смерти от осложнений, связанных с приемом кальция, возникает при приеме 1500 мг или больше кальция в сутки [16,17]. В нашем исследовании суточную дозу кальция пациенты при-

мали с индивидуально подобранной дозой альфакальцидола. Мониторинг показателей кальция крови и мочи позволяло персонализировать лечение и исключить вероятность гиперкальциемии. Чаще необходимость изменения дозы альфакальцидола возникала в течение первых 2-х лет лечения, крайне редко – на 3-м году лечения. Основной конечной точкой любого лечения остеопороза является снижение риска перелома, что в значительной степени зависит от прироста МПК. Что касается влияния комбинации используемых препаратов на массу кости, то достоверное увеличение МПК в L1-4 как по абсолютным значениям (1 и 3 группы), так и по T и Z-критериям (2 и 3 группы) наблюдалось уже спустя год от начала лечения. Последующий достоверный прирост МПК (Z и T-критерии) в группе 1 и 3 отмечен на 4-м и 5-м годах лечения, во 2-й – после 3-х лет лечения. Изменение МПК в абсолютных значениях за этот же временной период было достоверным для первой группы после 4-х и 5 лет лечения, для 3-ей – только после 5 лет лечения. Во второй группе несмотря на то, что МПК на 4-м и 5-м годах лечения увеличилась соответственно на 5.1% и 5.8% различия оказались недостоверными. Недостоверность прироста мы связываем с небольшим числом пациентов в группах, завершивших 5-летний срок лечения. Увеличение группы пациентов повышает достоверность, о чем сообщалось ранее [18] и было подтверждено результатами годовичного анализа, когда пациентов в выделенных группах было больше. Мы не выявили связи прироста МПК в L1-L4 с возрастом. Это свидетельствует, что у пациентов возрастной группы 17-20 лет прирост МПК связан только с лечением. Что касается динамики МПК в шейке бедра у лиц возрастной группы 21-50 и группы лиц старше 50 лет то, несмотря на значительный в процентах прирост после года лечения, достоверные изменения МПК отмечены только после 3-х летнего периода приема препаратов. Это согласуется с данными других исследователей о более позднем выявлении положительных изменений в шейке бедра [19]. Как показали результаты годовичного и, в большей степени, 5-летнего срока лечения, комбинация альфакальцидола с карбонатом кальция при первичном остеопорозе у мужчин весьма эффективна в профилактике переломов. Спустя 1 год от начала лечения (анализ проведен у 90 больных, закончивших

годовой курс приема комбинации препаратов) несмотря на что, почти 74,4% пациентов уже имели один или несколько переломов, новые переломы произошли только в одном случае и на фоне высокоэнергетической травмы. Это наблюдение также свидетельствует, что у пациентов с системным остеопорозом перелом может быть и случайным, если сила, прилагаемая к кости, окажется больше, чем ее прочность. Снижение риска новых переломов, отмеченное при 5-летнем сроке наблюдения, могло быть связано как с увеличением массы кости, которое отмечено во всех возрастных группах, так и со способностью альфакальцидола снижать риск падений за счет повышения мышечной силы [13]. Возможность достоверного снижения переломов, ассоциированных с уменьшением риска падений у лиц пожилого возраста, была отмечена в рандомизированном двойном-слепом плацебо контролируемом трехлетнем исследовании у пациентов с низким (менее 500 мг)

Таблица №6
Динамика МПК в шейке бедра через 1 год и 5 лет без разделения больных на группы.

Год наблюдения	МПК (Z и T-критерию)	Прирост в %	МПК в г/см ²	Прирост в %
0	-2,0035±0,148	-	0,9079±0,02942	-
1	-1,7318±0,149	13,5	0,9484±0,02524	4,4
5	-1,3654±0,161	32*	1,0195±0,06542	12,2*

*различия достоверные p<0,05 (критерий Даннета)

Таблица №7
Число пациентов с низкоэнергетическими переломами, включенными в 5 летний период лечения

Группы больных	Число пациентов в% с переломами	Число пациентов в % без переломов	Общее количество пациентов
1	76,4% (13)	23,6% (4)	100%(17)
2	78,8% (11)	21,2% (3)	100%(14)
3	68,7% (11)	31,3% (5)	100%(16)

суточным потреблением кальция и ежедневным приемом 1 мкг альфакальцидола [3]. Прием альфакальцидола, как было отмечено в одном из метаанализов, [20], снижает риск не только переломов тел позвонков (RR = 0,53 при 95% ДИ 0,47–0,60), но и других костей скелета (RR = 0,34 при 95% ДИ 0,16–0,71), что подтверждено и в нашем исследовании.

В настоящем исследовании не оценивалась динамика мышечной силы, не уточнялось число падений, но судя по тому, что за 5-летний период лечения только у 2-х из 47 пациентов отмечены переломы, причем в одном случае были указания на высокоэнергетическую травму, можно согласиться с мнением [3], что альфакальцидол снижает риск падений.

Таким образом, 5-летнее наблюдение за пациентами с первичными формами системного остеопороза позволило получить доказательства влияния комбинации альфакальцидола с карбонатом кальция на прирост МПК. Целесообразность длительного использования данной комбинации препаратов у мужчин разного возраста при низкооборотной и нормооборотной формах первичного системного остеопороза подтверждается достоверным приростом МПК, который не снижается по мере увеличения срока лечения.

ABSTRACT

The article presents the results of 5-year treatment with a combination of alfacalcidol and calcium carbonate in 47 men with primary forms of systemic osteoporosis. The obtained results show the effectiveness of this treatment in patients with low and normal turnover forms of osteoporosis. Significant increase of BMD at L1-L4 was observed after the first year of treatment, at the Neck region - after 3-rd year of treatment. Comparison of the magnitude of the annual increase of BMD has shown that the effectiveness of the treatment increases with its duration. The possibility of hypercalcemia was excluded by monitoring of calcium levels in blood and urine at intervals of 3-6 months throughout the treatment period.

Keywords; osteoporosis, primary osteoporosis, osteoporosis in men, alfacalcidol, calcium carbonate, BMD, DXA.

ЛИТЕРАТУРА

1. Riggs BL1, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, Amin S, Rouleau PA, Khosla S. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res.* 2008 Feb;23(2):205-14
2. Nuti R1, Bianchi G, Brandi ML, Caudarella R, D'Erasmo E, Fiore C, Isaia GC, Luisetto G, Muratore M, Oriente P, Ortolani S. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2006 Mar;26(5):445-53. Epub 2005 Nov 10
3. Dukas L1, Bischoff HA, Lindpaintner LS, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm TN, Thalmann B, Stähelin HB. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc.* 2004 Feb;52(2):230-6.
4. Hirofumi Tsugeno, Mutsuo Nakai, Makoto Okamoto, Tadashi Yokoi, Shingo Takata, Norikazu Nishida, Kozo Ashida, Fumihito Mitsunobu, Haruo Yuki and 2 more. Assessment of Etidronic Acid plus Alfacalcidol for the Treatment of Osteopenia in Steroid-Dependent Asthmatics

Clinical Drug Investigation February 2003, Issue 2, pp 99-105
First online: 17 September 2012

5. Gallagher JC1, Fowler SE, Detter JR, Sherman SS. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Aug;86(8):3618-28

6. Стентон, Гланц Медико биологическая статистика 1999 г 438 стр.

7. Shiraishi A1, Takeda S, Masaki T, Higuchi Y, Uchiyama Y, Kubodera N, Sato K, Ikeda K, Nakamura T, Matsumoto T, Ogata E. Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct actions from estrogen. *J Bone Miner Res.* 2000 Apr;15(4):770-9.

8. Suda T1, Takahashi F, Takahashi N. Bone effects of vitamin D - Discrepancies between in vivo and in vitro studies. *Arch Biochem Biophys.* 2012 Jul 1;523(1):22-9. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.011. Epub 2011 Nov 15.

9. Родионова С.С. Колондас А.Ф. Мунина Л.И. Three years results of alfacalcidol use in patients with osteoporosis. *Osteoporosis International.* - 1998. - Vol. 8, Suppl.3

10. Dambacher MA1, Neff M, Kissling R, Qin L. Highly precise peripheral quantitative computed tomography for the evaluation of bone density, loss of bone density and structures. Consequences for prophylaxis and treatment. *Drugs Aging.* 1998;12 Suppl 1:15-24.

11. William Lau David J Baylink Treatment of 1,25(OH)2D3 (D-hormone) deficiency/resistance with D-hormone and analogs. *Osteologie* 2001; 10: 28-39 K-H

12. Ringe JD1, Schacht E. Prevention and therapy of osteoporosis: the roles of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol Int.* 2004 Jul;24(4):189-97. Epub 2004 Jun 30

13. Endo II, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, Kato S, Matsumoto T. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology.* 2003 Dec; 144(12):5138-44. Epub 2003 Aug 13

14. Varenna M1, Binelli L, Casari S, Zucchi F, Sinigaglia L. Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007 Sep; 86(3):639-44

15. Ohgitani S, Fujita T. Calcium decreases urinary oxalate Article in Japanese *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 2000 Oct; 37(10):805-10

16. Xia Wang, Hongxia Chen, Yingying Ouyang, Jun Liu, Gang Zhao, Wei Bao, corresponding author and Maosheng Yan corresponding author. Dietary calcium intake and mortality risk from cardiovascular disease and all causes: a meta-analysis of prospective cohort studies *BMC Med.* 2014; 12: 158. Published online 2014 Sep 25. doi: 10.1186/s12916-014-0158-6

17. Xiao Q1, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med.* 2013 Apr 22;173(8):639-46. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.3283.

18. Simon KO1, Nutt EM, Abraham DG, Rodan GA, Duong LT. The alphavbeta3 integrin regulates alpha5beta1-mediated cell migration toward fibronectin. *J Biol Chem.* 1997 Nov 14;272(46):29380-9.

19. Reginster JY1, Lecart MP, Richey F. Importance of alfacalcidol in clinical conditions characterized by high rate of bone loss. *J Rheumatol Suppl.* 2005 Sep;76:21-5.

20. Richey F1, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. 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. Epub 2004 Jan 22.