



<sup>1</sup> ГБОУ ВПО  
«Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.И. Мечникова»  
Минздрава России,  
Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО  
«Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России

<sup>3</sup> Институт  
прикладной  
фармакологии,  
Москва

## Возможности клинического применения витамина D и его активных метаболитов

Е.Г. Зоткин<sup>1</sup>, Г.Я. Шварц<sup>2, 3</sup>

Адрес для переписки: Евгений Германович Зоткин, ezotkin@mail.ru

*Дефицит витамина D является одним из факторов риска ряда хронических заболеваний человека. Использование препаратов витамина D, особенно его активных метаболитов, наряду с традиционными методами терапии открывает новые возможности для практической медицины. В статье проанализированы возможности коррекции дефицита/недостаточности витамина D с использованием кальцитриола и альфакальцидола (Альфа Д<sub>3</sub>-Тева). На примере проведенных исследований показано, что альфакальцидол оказывает выраженный эффект на костную ткань. Препарат можно использовать у пациентов с заболеваниями почек, а также у лиц пожилого возраста со сниженной почечной функцией.*

**Ключевые слова:** витамин D, альфакальцидол, кальцитриол, заболевания скелета, кальциевый гомеостаз, кальциевый обмен

### Введение

Количество научных публикаций, посвященных витамину D, постоянно увеличивается. Это связано с расшифровкой химической структуры витамина D и его основных метаболитов, а также с объяснением функционирования D-эндокринной системы и роли рецептора витамина D (vitamin D<sub>3</sub> receptor, VDR) в его геномных эффектах. В настоящее время известно, что дефицит витамина D ассоциируется не только с нарушением кальциевого гомеостаза и заболеваниями скелета (рахит, остеопороз). Низкое содержание витамина D в крови рассматривается как фактор пато-

генеза многих хронических неинфекционных заболеваний, таких как некоторые виды злокачественных опухолей, аутоиммунные нарушения, сахарный диабет (СД) 2 типа, метаболический синдром, артериальная гипертония и другие болезни сердечно-сосудистой системы, когнитивных нарушений, а также некоторых инфекций (например, туберкулез). Обсуждается вопрос о повышении смертности от всех причин при изменении содержания витамина D в организме человека [1–8].

Накопление фактов, свидетельствующих о роли витамина D в регуляции многих функций организма, повлекло за собой увеличение

количества соответствующих лабораторных исследований при диагностике этих заболеваний. Одновременно наблюдается тенденция к применению витамина D в составе различных витаминно-минеральных комплексов или в виде монотерапии. Так, в США продажи препаратов, содержащих витамин D, за последние 8 лет увеличились в 10 раз [9].

Если влияние витамина D на кальциевый обмен и костную систему достаточно хорошо известно, то внескелетные (плейотропные) эффекты не в полной мере ясны, а данные литературы противоречивы и не позволяют давать определенные рекомендации по его клиническому применению. Вместе с тем продолжают дебаты о преимуществах активных метаболитов витамина D (альфакальцидола и кальцитриола) по сравнению с его нативными формами в профилактике падений и переломов, обусловленных остеопорозом.

### Источники витамина D и его метаболизм

Витамин D широко распространен в природе, его фотосинтез под влиянием солнечных лучей происходит как у животных, так и у растений [10]. У человека основным источником (до 80–90%) витамина D является холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>), образующийся



в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей с длиной волны 290–315 нм из 7-дегидрохолестерина. Витамин D<sub>2</sub>, или эргокальциферол, и частично холекальциферол поступают в организм человека с пищей, обеспечивая примерно 10–20% от общего количества витамина D (табл. 1).

Витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> (далее – витамин D) поступают в циркуляцию в связанном с белком виде в составе хиломикронов и доставляются в печень, где подвергаются гидроксилрованию и превращаются в 25-дигидроксивитамин D (25(OH)D). Это основной циркулирующий в крови метаболит, который используется в клинической практике для определения в целом статуса витамина D.

### Определение недостаточности витамина D и ее распространенность

25(OH)D является биологически неактивной формой и подвергается гидроксилрованию в почках ферментом 1-альфа-гидроксилазой (CYP27B1), превращаясь в активную форму – 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Увеличивать или снижать продукцию 1,25(OH)<sub>2</sub>D в почках способны сывороточный фосфор, кальций, фактор роста фибробластов 23 и многие другие факторы. Так, повышение концентрации 1,25(OH)<sub>2</sub>D приводит к подавлению его синтеза по механизму обратной связи, а также к снижению синтеза и секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) в клетках паращитовидных желез. Вместе с тем 1,25(OH)<sub>2</sub>D, повышая экспрессию 24-гидроксилазы, катаболизируется, превращаясь в неактивную водорастворимую форму, и экскретируется с желчью (рисунок). 1,25(OH)<sub>2</sub>D, как основной метаболит витамина D, увеличивает всасывание кальция в тонкой кишке вследствие взаимодействия рецептора витамина D и X-рецептора ретиноевой кислоты. Сам витамин D является стероидным гормоном, а его активный метаболит 1,25(OH)<sub>2</sub>D – лигандом для факторов транскрипции. Действительно, внутриклеточный VDR обнаруживается практически во всех тканях организма человека. Все эффекты витамина D реализуются

через свой рецептор, прежде всего регулируя экспрессию генов.

1,25(OH)<sub>2</sub>D распознается своим рецептором на остеобластах, вызывая экспрессию лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-B (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL). RANK, являясь рецептором для RANKL на преостеокластах, связываясь с лигандом, способствует образованию зрелых остеокластов из предшественников. Соответственно, остеокласты мобилизуют кальций и фосфор из костной ткани в процессе резорбции, поддерживая тем самым нормальный уровень этих макроэлементов в крови.

### Определение недостаточности витамина D и ее распространенность

Большинство профессиональных медицинских организаций в качестве основы для определения статуса витамина D в организме выбрали уровень 25(OH)D в крови. В настоящее время существуют два основных мнения относительно минимально допустимого уровня витамина D в крови. Согласно рекомендациям ИОМ (Institute of Medicine of National Academies, Институт медицины Национальных академий США), нормальный уровень 25(OH)D должен соответствовать 50 нмоль/л, или 20 нг/мл, и выше; недостаточность витамина D определяется при содержании 25(OH)D в крови в пределах ≥ 25 и < 50 нмоль/л; дефицит витамина D – при значениях < 25 нмоль/л (< 10 нг/мл) (табл. 2). Верхняя граница уровня витамина D, за пределами которой могут развиваться нежелательные явления, была определена как 125 нмоль/л [13]. Рекомендации ИОМ совпадают с рекомендациями IOF (International Osteoporosis Foundation, Международная ассоциация по остеопорозу) [14], CPME (Standing Committee of European Doctors, Постоянный комитет европейских врачей), FCN (Swiss Federal Commission for Nutrition, Федеральная комиссия по питанию) и др. В рекомендациях Американского эндокринологического

Таблица 1. *Натуральные источники витамина D (адаптировано по [11])*

Источник	Содержание витамина D в 100 г продукта, МЕ
Лосось морской	600–1000
Лосось, разведенный искусственно	100–250
Сардины консервированные	300–600
Макрель консервированная	250
Тунец консервированный	236
Грибы свежие	76
Яичный желток	20 (в одном яйце)
Сливочное масло	52
Сыр твердый «Эмменталь»	44

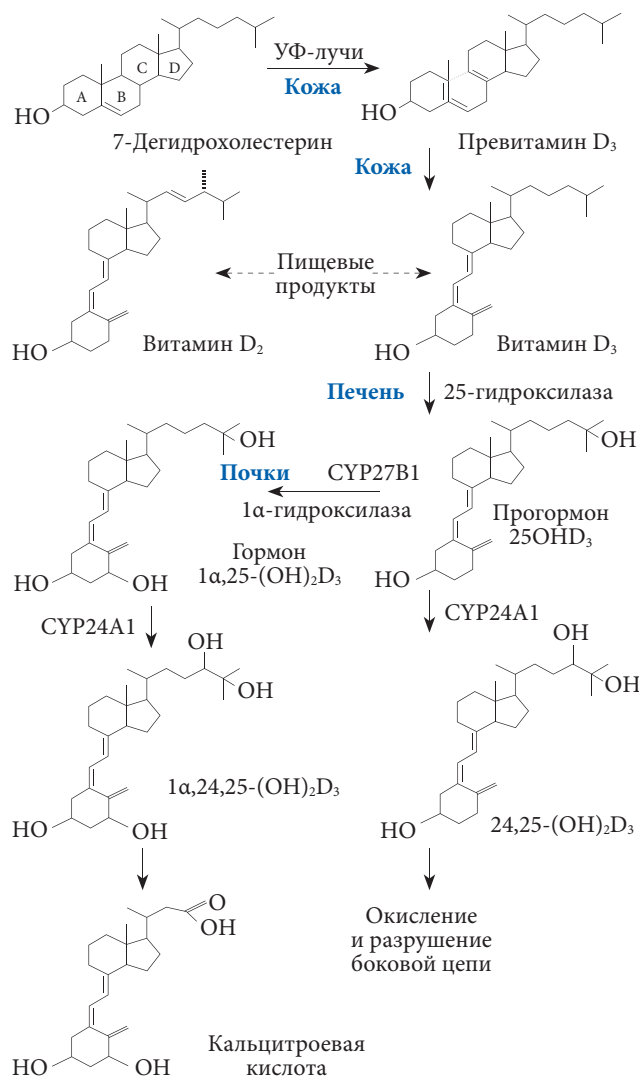


Рисунок. *Образование и метаболизм витамина D (адаптировано по [8, 12])*



общества от июля 2011 г. относительно недостаточности витамина D имеется несколько основных отличий от положений ИОМ: целевой рекомендованный уровень витамина D должен составлять  $\geq 75$  нмоль/л, а содержание витамина D ниже 50 нмоль/л считается дефицитом витамина D. Следует отметить, что предлагаемые значения 25(ОН)D выбирались исходя из способности витамина D подавлять секрецию ПТГ.

Количество людей с уровнем 25(ОН)D  $< 50$  нмоль/л, по данным разных авторов, составляет от 20 до 70%. Недостаточность витамина D широко распространена повсеместно, но наиболее часто отмечается на Среднем Востоке и в Южной Азии. Среди пожилого населения Европы недостаточность витамина D чаще выявляется в южных странах, чем в северных, и более характерна для женщин, чем для мужчин [15]. Частота недостаточности витамина D в популяции увеличивается с возрастом вследствие ограничения пребывания на солнце, несбалансированного питания, снижения способности организма вырабатывать витамин D. Согласно данным опроса, проведенного во Франции среди пациентов с установленным диагнозом остеопороза, у 50% из них имелась недостаточность витамина D [16]. Распространенность недостаточности витамина D в популяции, несмотря на многочисленные рекомендации по ее предотвращению, продолжает расти, представляя собой

актуальную медицинскую проблему [17].

Дефицит витамина D в организме может быть обусловлен многими причинами – как снижением его эндогенного синтеза и биодоступности, так и наличием сопутствующих заболеваний. Факторы риска недостаточности витамина D связаны с расовой принадлежностью, географической широтой, уровнем солнечного излучения и возможностью загорасть, национальными особенностями и общим здоровьем человека. Проводить скрининг содержания витамина D целесообразно у лиц с заболеваниями костной системы и болезнями почек, у пожилых людей, имеющих переломы, в том числе из-за частых падений, при синдроме мальабсорбции, приеме некоторых лекарственных средств и при наличии ряда других факторов (табл. 3).

### **Влияние витамина D на костную ткань и переломы, ассоциированные с остеопорозом**

За последние 20 лет было проведено не менее 45 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по изучению влияния витамина D в сочетании с приемом кальция или без него на переломы, выполнены эпидемиологические, проспективные наблюдательные исследования и метаанализы [5, 18, 19]. Однако выводы по этим исследованиям были весьма ограничены из-за применения недостаточной дозы витамина D, низкой

приверженности пациентов лечению, множества сопутствующих заболеваний и приема других препаратов. Вместе с тем установлена определенная взаимосвязь между эффективной дозой витамина D (800 МЕ/день и выше) и невертебральными переломами и переломами проксимального отдела бедра. Совокупный анализ 11 РКИ с участием 31 000 человек показал, что меньший риск невертебральных переломов наблюдался у лиц с уровнем витамина D более 60 нмоль/л по сравнению с пациентами, у которых 25(ОН)D был ниже 30 нмоль/л (риск переломов ниже на 31%), а снижение риска переломов шейки бедра составило 37% [11].

В когортном наблюдательном исследовании, выполненном в 2005 г. с участием 222 пациентов с переломом шейки бедра, было установлено, что у 60% больных отмечался сывороточный уровень 25(ОН)D ниже 30 нмоль/л и у 80% – ниже 50 нмоль/л. Только 10% пациентов, поступивших в стационар после перелома шейки бедра, получали дополнительно препараты витамина D [20]. Метаанализ, проведенный F. Richy и соавт., показал, что применение альфакальцидола способствовало снижению риска невертебральных переломов у пациентов с первичным и глюкокортикоидным остеопорозом [21].

### **Влияние витамина D на мышечную ткань, падения и синдром старческой немощи**

Влияние витамина D на синдром старческой немощи (англ. frailty syndrome) и падения обусловлено воздействием на мышечную ткань, что способствует увеличению мышечной силы и улучшению способности тела сохранять равновесие [22, 23]. Уровень 25(ОН)D в интервале между 40 и 94 нмоль/л соотносился с лучшими показателями мышечной функции в нижних конечностях, что было показано во время выполнения пациентами тестов вставания со стула и подъема по лестнице (8-ступенчатый тест) [24].

Таблица 2. Уровень 25(ОН)D и его влияние на состояние костной ткани

Статус витамина D в организме	Уровень 25(ОН)D, нмоль/л	Эффекты
Дефицит	$< 25$	Дефект минерализации
Недостаточность	$< 50$	Повышение костной резорбции
Оптимальный уровень	50–75	Нейтральный эффект (нормальный уровень ПТГ и костного обмена). Возможно положительное влияние на риск переломов, падений и смертность
	$\geq 75$	Положительное влияние на риск переломов, падений и смертность у людей старшего возраста
Верхний предел	125	Возможно развитие нежелательных явлений

эндокринология



Таблица 3. Недостаточность витамина D: причины и показания для скрининга [11]

Причины недостаточности витамина D	Показания для скринингового определения витамина D
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Снижение эпидермального синтеза (вследствие использования солнцезащитных средств, возрастных изменений, климатических особенностей, из-за темного цвета кожи)</li> <li>■ Снижение поступления в организм (синдром мальабсорбции, ожирение)</li> <li>■ Ускоренный катаболизм/потери (прием антиконвульсантов, заболевания сердечно-сосудистой системы, нефротический синдром)</li> <li>■ Беременность или лактация</li> <li>■ Снижение синтеза 25(ОН)D (хроническая почечная недостаточность, рахит, гипофосфатемия, остеомаляция)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Заболевания костной системы (остеомаляция, остеопороз, малотравматичные переломы, гиперпаратиреоз)</li> <li>■ Пожилой возраст</li> <li>■ Темный цвет кожи</li> <li>■ Ожирение (ИМТ &gt; 30 кг/м<sup>2</sup> у взрослых и ожирение у детей в сочетании с наличием других факторов риска или симптомов)</li> <li>■ Беременность или лактация (при наличии факторов риска: темный цвет кожи, избыточная масса тела, гестационный диабет, недостаточное пребывание на солнце)</li> <li>■ Занятия спортом (тренировки в помещении)</li> <li>■ Хронические заболевания почек</li> <li>■ Печеночная недостаточность</li> <li>■ Синдром мальабсорбции</li> <li>■ Прием некоторых медикаментов (противоэпилептические препараты, глюкокортикостероиды, противогрибковые препараты, холестирамин)</li> <li>■ Гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, бериллиоз)</li> </ul>

ИМТ – индекс массы тела.

Взаимосвязь между уровнем 25(ОН)D и синдромом старческой немощи, оцененным по наличию клинических проявлений (слабость, утомляемость, медлительность) и уровню физической активности, была исследована у женщин и у мужчин. Для женщин U-образная кривая показала оптимальный уровень 25(ОН)D в сыворотке крови от 50 до 75 нмоль/л [24]. У женщин с уровнем 25(ОН)D ниже 37,5 нмоль/л синдром старческой немощи встречался в 47% случаев, а у женщин с 25(ОН)D в пределах 50–75 нмоль/л – лишь в 32% случаев (ОШ (отношение шансов) составило 1,32, 95% ДИ (доверительный интервал) 1,06–1,63) [25]. Похожее исследование у мужчин показало, что синдром старческой немощи у них встречался реже, когда значения 25(ОН)D находились в пределах от 50 до 75 нмоль/л, при этом по сравнению с женщинами наблюдался существенно реже при высоком уровне 25(ОН)D, но с большим доверительным интервалом [26, 27]. Однако ни одно из этих исследований не продемонстрировало достоверной взаимосвязи между высоким уровнем 25(ОН)D и низким риском развития синдрома старческой немощи или смерти.

Имеются клинические данные о более выраженном увеличении мышечной силы у пациентов с ревматоидным артритом, которые получали альфакальцидол в дозе 1 мкг в день, по сравнению с теми, кто получал нативную форму витамина D в дозе 1000 МЕ [28]. Влияние витамина D на риск падений изучен в двух больших недавно проведенных метаанализах. Так, М.Н. Murad и соавт. показали статистически значимое снижение риска падений в 26 РКИ при применении витамина D (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,77–0,95). Этот эффект был более значим у пациентов с дефицитом витамина D [29]. Н.А. Bischoff-Ferrari и соавт. провели метаанализ на основании 8 РКИ с включением 2426 пациентов. В результате было показано, что у пациентов с содержанием 25(ОН)D 60 нмоль/л и более относительный риск падений снижался на 23% [30]. Вместе с тем заслуживают внимания исследования, в которых применялись высокие дозы витамина D для снижения риска падений и переломов. К.М. Sanders и соавт. применяли 500 000 МЕ витамина D один раз в год у женщин в постменопаузальном периоде с высоким риском падений (каждая третья

имела перелом, связанный с падением) [31]. Наблюдение длилось 3 года. Увеличение содержания 25(ОН)D не ассоциировалось со снижением частоты переломов и падений. Аналогичные результаты были получены Р. Glendenning и соавт. при проведении девяти-месячного РКИ на фоне применения 150 000 МЕ холекальциферола каждые 3 месяца [32]. Применение активного метаболита витамина D – альфакальцидола – в дозе 1 мкг/день у пожилых женщин (средний возраст 75 лет) в течение 9 месяцев способствовало снижению количества падений (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,26–0,99, p = 0,04) по сравнению с группой плацебо [33].

### Влияние витамина D на болевой синдром

Влияние витамина D на болевой синдром изучалось в нескольких исследованиях, но их данные не могли лечь в основу метаанализа из-за гетерогенности групп. D.S. Arvold и соавт. провели РКИ, в котором изучали динамику генерализованной боли при лечении фибромиалгии витамином D в дозе 50 000 МЕ в неделю на протяжении 8 недель. Результаты лечения оказались оптимистическими:

эндокринология



витамин D способствовал снижению общей слабости. У пациентов с дефицитом витамина D клинический эффект был более выраженным [34]. J. Brohult и B. Jonson сообщили о хорошем анальгетическом эффекте витамина D в высокой дозе у пациентов с ревматоидным артритом [35]. Однако витамин D не снижал болевые ощущения у женщин с остеопорозом, осложненным вертебральными переломами, а также диффузную мышечно-скелетную боль при остеоартрите, что подтверждено несколькими исследованиями [36].

## **Влияние витамина D на заболевания кожи**

Потенциальный терапевтический эффект кальцитриола (1,25(OH)<sub>2</sub>D) при заболеваниях кожи связывают с его антипролиферативным и регуляторным действием на процесс дифференцировки кератиноцитов. Большинство исследований посвящено лечению псориаза как болезни, обусловленной гиперпролиферацией кератиноцитов. Двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, в которых в качестве основных компонентов использовались средства для местного применения, содержащие глюкокортикостероиды и активные метаболиты витамина D, показали, что клинический эффект был существенно лучше при применении комбинации этих препаратов, чем какого-либо из них в виде монотерапии.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что мыши, у которых отсутствовал ген VDR, оказались более чувствительны к раку кожи, вызванному ультрафиолетовым облучением [37]. Однако больших исследований, доказывающих факт снижения риска рака кожи при использовании витамина D, нет.

## **Витамин D, ожирение и сахарный диабет**

Несколько наблюдательных исследований продемонстрировали взаимосвязь между низким уровнем 25(OH)D, СД, метаболическим синдромом и ожирением [38, 39]

как у взрослых, так и у детей вне зависимости от пола и этнической принадлежности.

Рандомизированных исследований, дизайн которых позволил бы непосредственно оценить влияние витамина D на риск развития СД, не проводилось. Однако исследование Инициатива по здоровью женщин (Women's Health Initiative, WHI), выполненное I.N. de Boer и соавт. [39], не выявило каких-либо преимуществ применения кальция и витамина D в профилактике СД 2 типа. Вместе с тем P.R. von Hurst и соавт. обнаружили у женщин с исходно низким уровнем 25(OH)D после применения 4000 МЕ витамина D<sub>3</sub> в день на протяжении 6 месяцев повышение чувствительности к инсулину по сравнению с группой плацебо [40].

## **Влияние витамина D на сердечно-сосудистые заболевания**

Влияние витамина D на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) оценить достаточно сложно, учитывая большие различия в содержании витамина D в зависимости от времени года, уровня экспозиции от солнца, его потребления с пищей, а также гетерогенность ССЗ. Так, первые исследования в этой области показали, что частота ССЗ в целом и артериальной гипертензии в частности повышается по мере удаления от экватора. В метаанализе, выполненном A.G. Pittas и соавт. по результатам 7 когортных исследований с включением более 43 тыс. человек, была обнаружена связь между низким уровнем 25(OH)D (от 37 до 51 нмоль/л) и количеством случаев артериальной гипертензии в течение 7–8 лет наблюдения [41]. В результате Фрамингемского исследования (Framingham Offspring Study, FOS), в которое было включено 1739 участников без сердечно-сосудистых заболеваний, было показано, что риск ССЗ увеличивался в 1,62 раза (95% ДИ 1,11–2,36; p = 0,01) в течение 5 лет наблюдения у женщин с низким уровнем

25(OH)D (< 15 нг/мл) [42]. Наблюдение за здоровьем медицинских работников (Health Professional Follow-up Study) с участием 18 тыс. мужчин показало повышение риска инфаркта миокарда в 2,42 раза у пациентов с содержанием 25(OH)D в крови менее 15 нг/мл по сравнению с лицами, у которых 25(OH)D был более 30 нг/мл [43]. В систематическом обзоре, выполненном J. Marniemi и соавт., не было обнаружено какого-либо влияния витамина D на показатели артериального давления и уровень липидов крови [44]. Влияние витамина D на снижение риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти не продемонстрировано и в метаанализе, представленном M.B. Elamin и соавт. [45]. В наиболее широкомасштабном исследовании WHI, в котором было рандомизировано более 36 тыс. женщин (одна группа получала 400 МЕ витамина D<sub>3</sub> в сочетании с 1000 мг кальция в день, а другая – плацебо на протяжении 7 лет наблюдения), не выявлено существенных различий между группами в частоте основных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт и смерть) [46].

## **Влияние витамина D на показатели смертности**

Первое свидетельство того, что дополнительный прием витамина D может оказывать воздействие на выживаемость, относится к 2007 г. Метаанализ 18 РКИ показал, что общая летальность у лиц, получавших витамин D, снизилась на 7% по сравнению с группой плацебо [47]. В когортном исследовании с включением 3258 человек было показано, что низкий уровень витамина D (< 8 нг/мл, или 20 нмоль/л) ассоциировался с более высокой смертностью у пациентов по сравнению с людьми, имеющими более высокие показатели 25(OH)D (> 28 нг/мл, или 69 нмоль/л) [48]. Аналогичные результаты были получены в недавно выполненном исследовании, проведенном с участием 2878 мужчин пожилого возраста. В нем было уточнено, что наи-



меньший риск смерти наблюдался при уровне 25(OH)D в пределах 50–75 нмоль/л. При увеличении содержания витамина D более 60 нмоль/л летальность не снижалась [49].

Метаанализ, выполненный L. Rejnmark и соавт., в котором объединены данные 8 наиболее крупных исследований по 70 528 пациентам, показал, что витамин D в комбинации с кальцием эффективнее снижал риск смерти, чем прием только витамина D [50].

Проведенные исследования позволяют предположить, что витамин D оказывает влияние на показатели смертности. Однако существует мнение о том, что более высокий уровень 25(OH)D отмечается у людей с хорошим состоянием здоровья в целом, которые правильно питаются и поддерживают достаточный уровень физической активности.

### Фармакологическая коррекция D-дефицита

Различают два основных типа дефицита D-гормона [8, 51], или синдрома D-недостаточности. Первый из них обусловлен дефицитом/недостаточностью витамина D<sub>3</sub> – природной прогормональной формы, из которой образуется активный метаболит 1-альфа,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Этот тип дефицита витамина D связывают с недостаточным пребыванием на солнце, а также с неадекватным поступлением этого витамина с пищей, постоянным ношением закрывающей тело одежды, что снижает образование витамина в коже и ведет к снижению уровня 25(OH)D в сыворотке крови.

Другой тип дефицита витамина D не всегда определяется снижением продукции D-гормона в почках (при этом типе дефицита может наблюдаться либо нормальный, либо слегка повышенный его уровень в сыворотке крови), но характеризуется снижением его рецепции в тканях (резистентность к гормону), что рассматривается как функция возраста.

Дефицит витамина D – один из существенных факторов риска ряда

хронических заболеваний человека. Важным элементом профилактики этих заболеваний является восполнение дефицита витамина D за счет адекватного пребывания на солнце либо при искусственном УФ-облучении. Использование препаратов витамина D, особенно его активных метаболитов, – перспективное направление в лечении распространенных видов патологии: наряду с традиционными методами терапии оно открывает новые возможности для практической медицины [8, 51].

По фармакологической активности препараты витамина D разделяют на две группы. В первую из них объединены обладающие умеренной активностью нативные витамины D<sub>2</sub> (эргокальциферол) и D<sub>3</sub> (холекальциферол), а также структурный аналог витамина D<sub>3</sub> – ди-гидротрахистерол. Витамин D<sub>2</sub> наиболее часто используется в составе поливитаминовых препаратов для детей и взрослых. По активности 1 мг витамина D<sub>2</sub> эквивалентен 40 000 МЕ витамина D. Обычно витамин D<sub>2</sub> выпускают в капсулах или таблетках по 50 000 МЕ (1,25 мг) или в масляном растворе для инъекций по 500 000 МЕ/мл (12,5 мг) в ампулах. Безрецептурные препараты для приема внутрь (растворы) содержат 8000 МЕ/мл (0,2 мг) витамина D<sub>2</sub>. В соответствии с содержанием действующих веществ препараты этой группы относят к пищевым добавкам. Во вторую группу входят активный метаболит витамина D<sub>3</sub> и его аналоги: кальцитриол, альфакальцидол и другие [7, 8, 12, 51].

Механизм действия препаратов обеих групп аналогичен таковому природного витамина D и заключается в связывании с VDR в органах-мишенях. Активация этих рецепторов обуславливает соответствующие фармакологические эффекты (усиление всасывания кальция в кишечнике, угнетение повышенной костной резорбции и др.). Различия в действии отдельных препаратов носят в основном количественный характер и определяются особенностями их фармакокинетики и метаболизма. Так,

препараты нативных витаминов D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> подвергаются в печени 25-гидроксилированию с последующим превращением в почках в активные метаболиты, оказывающие соответствующие фармакологические эффекты. В этой связи и в соответствии с указанными выше причинами процессы метаболизации этих препаратов, как правило, снижаются у лиц пожилого возраста, при разных типах и формах первичного и вторичного остеопороза, у пациентов, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы и почек (хроническая почечная недостаточность), а также на фоне приема, например, противосудорожных и других лекарственных средств, усиливающих метаболизм 25(OH)D до неактивных производных. Кроме того, дозы витаминов D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> и их аналогов в лекарственных формах (как правило, близкие к физиологическим потребностям в витамине D – 200–800 МЕ/сут) способны в физиологических условиях усилить абсорбцию кальция в кишечнике, но не позволяют преодолеть его мальабсорбцию при разных формах остеопороза, вызывающих подавление секреции ПТГ, и не оказывают отчетливого положительного влияния на костную ткань [7, 8, 12, 51].

Этих недостатков лишены препараты, содержащие активные метаболиты витамина D<sub>3</sub> (в последние годы их применяют с лечебными целями значительно шире, чем препараты нативного витамина): 1-альфа,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (кальцитриол, химически идентичен собственно D-гормону) и его синтетическое производное – 1-альфа(OH)D<sub>3</sub> (альфакальцидол). Оба препарата сходны по спектру фармакологических свойств и механизму действия, но различаются по фармакокинетическим параметрам, переносимости и некоторым другим характеристикам [7, 8, 12, 51]. При значительном сходстве в свойствах и механизмах действия между препаратами активных метаболитов витамина D существуют и заметные различия. Особенности

эндокринология



тью альфакальцидола как пролекарства является то, что он, как уже отмечалось, превращается в активную форму, метаболизируясь в печени до 1-альфа,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, и, в отличие от препаратов нативного витамина D, не нуждается в почечном гидроксилировании, что позволяет использовать его у пациентов с заболеваниями почек, а также у лиц пожилого возраста со сниженной почечной функцией. Вместе с тем установлено, что действие кальцитриола развивается быстрее и сопровождается более выраженным гиперкальциемическим эффектом, чем у альфакальцидола, тогда как последний оказывает лучший эффект в отношении костной ткани. В России наиболее широко применяется препарат альфакальцидола Альфа Д<sub>3</sub>-Тева. Препараты нативных витаминов D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>, а также их активных метаболитов относятся к числу наиболее хорошо переносимых и безопасных лекарственных средств для профилактики и лечения остеопороза. Эти факторы имеют большое практическое значение в связи с тем, что применение витамина D обычно до-

статочно продолжительно (в течение многих месяцев и даже лет). Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что частота побочных эффектов при применении нативных витаминов D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub>, а также их активных метаболитов сопоставима [52–54]. Частота встречаемости гиперкальциемии при применении альфакальцидола составляет всего 0,22% [55]. Международный и отечественный опыт применения препаратов активного метаболита витамина D – кальцитриола и альфакальцидола – для профилактики и лечения разных типов и форм остеопороза, а также профилактики падений и переломов суммирован в табл. 4 [7, 56]. Таким образом, препараты витамина D представляют собой группу эффективных и безопасных лекарственных средств, применяемых главным образом при заболеваниях, в патогенезе которых ведущую роль играет дефицит/недостаточность витамина D и связанные с ними нарушения минерального обмена. Препараты нативного витамина D, особенно в физиологических дозах, за счет коррекции эндогенного

D-дефицита/недостаточности оказывают профилактическое действие при рахите, а также при остеопоротическом процессе – могут снижать его интенсивность и предупреждать развитие переломов. Применение препаратов нативного витамина D целесообразно главным образом при первом типе D-дефицита, обусловленном недостатком инсоляции и поступления витамина D с пищей. Препараты активных метаболитов витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) показаны как при первом, так и при втором типе D-дефицита. За счет значительно более высокой, чем у препаратов нативного витамина D, фармакологической активности они способны преодолевать резистентность тканевых VDR к агонисту, для превращения в активную форму не нуждаются в метаболитации в почках. Препараты активных метаболитов витамина D оказывают профилактический и лечебный эффекты при разных типах и формах остеопороза, снижают риск падений; они могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоротическими средствами (например, с бисфосфонатами, средствами заместительной гормонотерапии) и солями кальция. Индивидуальный подбор дозировок кальцитриола и альфакальцидола позволяет свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов, прежде всего лиц пожилого и старческого возраста. Высокий уровень D-дефицита в популяции и установление его ассоциации с рядом распространенных внескелетных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, неврологических и других) обуславливают целесообразность дальнейших исследований по установлению возможности лечения с помощью лекарственных средств из группы активных метаболитов витамина D. ☼

**Таблица 4. Характеристика эффектов активных метаболитов витамина D при профилактике и лечении остеопороза**

Характеристика эффектов активных метаболитов витамина D	Уровень клинической доказательности
Способность замедлять скорость костных потерь при первичном остеопорозе	A
Уменьшение частоты переломов позвонков и периферических переломов	A
Снижение риска переломов проксимального отдела бедра	B, данные противоречивы
Более высокая эффективность, чем у нативного витамина D, по уменьшению МПК и снижению риска переломов позвонков и внепозвонковых переломов при первичном остеопорозе	A
Кальцитриол может использоваться при профилактике потерь МПК у пациентов после трансплантации органов	A
Более высокая эффективность, чем у нативного витамина D, для снижения риска падений	A
Снижение риска падений при применении активных метаболитов витамина D более значительное у лиц с низким клиренсом креатинина (менее 60 мл/мин)	B
Использование комбинации активных метаболитов с бисфосфонатами (алендронат, этидронат) приводит к увеличению МПК позвоночника и шейки бедра, снижению риска переломов позвонков и периферических переломов, а также падений	C

\* МПК – минеральная плотность кости.



# Альфа D<sub>3</sub> Тева®

## ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ

Важно понимать, что остеопороз — это заболевание, которое нужно лечить. Профилактического пополнения запасов витамина D уже явно не достаточно. Активный витамин D<sub>3</sub>, содержащийся в лекарственном препарате Альфа D<sub>3</sub>-Тева, способен бороться с остеопорозом и избавлять от его последствий.

Если исполнилось 45, не медлите — запустите процесс омоложения костей и мышц уже сегодня!



Под омоложением костей и мышц понимается процесс увеличения минерализации и повышения упругости костной ткани, увеличения утраченной мышечной силы, улучшения функционирования нервно-мышечного аппарата. Альфа D<sub>3</sub>-Тева (альфакальцидол) выпускается в желатиновых капсулах: 0,25 мкг №30 и №60, 0,5 мкг №30 и №60, 1 мкг №30. Рег. номер: ЛСР-007813/10, П №012070/01. Имеются противопоказания, ознакомьтесь с инструкцией. Компания производитель: ООО «Тева», 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 1, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36.

Реклама

TEVA

Мы делаем  
здоровье  
доступным





## Литература

1. *Holick M.F.* Vitamin D deficiency in 2010: Health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. P. 73–75.
2. *Bikle D.D.* Vitamin D regulation of immune function // *Vitam. Horm.* 2011. Vol. 86. P. 1–21.
3. *Davis C.D., Milner J.A.* Vitamin D and colon cancer // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 5. № 1. P. 67–81.
4. *Grant W.B., Boucher B.J.* Requirements for Vitamin D across the life span // *Biol. Res. Nurs.* 2011. Vol. 13. № 2. P. 120–133.
5. *Scragg R.* Vitamin D and public health: an overview of recent research on common diseases and mortality in adulthood // *Public Health Nutr.* 2011. Vol. 14. № 9. P. 1515–1532.
6. *Hewison M.* Antibacterial effects of vitamin D // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. P. 337–345.
7. *Шварц Г.Я.* Типы дефицита витамина D и их фармакологическая коррекция // *Лекарственные средства: Прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия.* 2011. № 2 (3). С. 33–42.
8. *Шварц Г.Я.* Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005.
9. *Maxmen A.* Nutrition advice: the vitamin D-lemma // *Nature.* 2011. Vol. 475. № 7354. P. 23–25.
10. *Holick M.F.* McCollum award lecture, 1994. Vitamin D – new horizons for the 21<sup>st</sup> century // *Am. J. Clin. Nutr.* 1994. Vol. 60. № 4. P. 619–630.
11. *Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong E.J. et al.* A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. P. 40–49.
12. *Dambacher M.A., Schacht E.* Osteoporosis and active vitamin D metabolites. Basel: Eular Publishers, 1996. 139 p.
13. *Ross A.S., Manson J.E., Abrams S.A. et al.* The 2011 report of dietary references intake for calcium and vitamin D from Institute of Medicine: what clinicians need to know // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 1. P. 53–58.
14. *Dawson-Hughes B., Mithal A., Bonjour J.P. et al.* IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. № 7. P. 1151–1154.
15. *Van der Wielen R.P., Löwik M.R., van den Berg H. et al.* Serum Vitamin D concentrations among elderly people in Europe // *Lancet.* 1995. Vol. 346. № 8969. P. 207–210.
16. *Chernichow S., Fan T., Nocea G., Sen S.S.* Calcium and vitamin D intake by postmenopausal women with osteoporosis in France // *Curr. Med. Res. Opin.* 2010. Vol. 26. № 7. P. 1667–1674.
17. *Looker A.C., Dawson-Hughes B., Calvo M.S. et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III // *Bone.* 2002. Vol. 30. № 5. P. 771–777.
18. *Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D. et al.* Vitamin D and Vitamin D analogues for prevention fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009 (2). CD000227.
19. *Lips P., Bouillon R., van Schoor N.M. et al.* Reducing fracture risk with calcium and vitamin D // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2010. Vol. 73. № 3. P. 277–285.
20. *Bischoff-Ferrari H.A., Can U., Stauhelin H.B. et al.* Sever vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients // *Bone.* 2008. Vol. 42. № 3. P. 597–602.
21. *Richy F., Ethgen O., Bruyere O., Reginster J.Y.* Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticoid-induced osteoporosis: meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate // *Osteoporos. Int.* 2004. Vol. 15. № 4. P. 301–310.
22. *Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C. et al.* Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis // *JAMA.* 2004. Vol. 291. № 16. P. 1999–2006.
23. *Udowenko M., Trojjan T.* Vitamin D: extent of deficiency, effect on muscle function, bone health, performance, and injury prevention // *Conn. Med.* 2010. Vol. 74. № 8. P. 477–480.
24. *Bischoff-Ferrari H.A., Dietrich T., Orav E.J. et al.* Higher 25-hydroxyvitamin D concentration are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons > or = 60 y // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 80. № 3. P. 752–758.
25. *Rosen C.J., Manson J.E., Cauley J.A. et al.* Frailty: a D-ficiency syndrome of aging? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 12. P. 5210–5212.
26. *Ensrud K.E., Ewing S.K., Fredman L. et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 12. P. 5266–5273.
27. *Ensrud K.E., Blackwell T.L., Cauley J.A. et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the osteoporotic fractures study // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011. Vol. 59. № 1. P. 101–106.
28. *Scharla S.H., Schacht E., Bawey S. et al.* Pleiotropic effect of alfacalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* 2003. Vol. 23. P. 268–274.
29. *Murad M.H., Elamin K.B., Abu Elnour N.O. et al.* The effect of vitamin D on falls. A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 10. P. 2997–3006.
30. *Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a metaanalysis of randomized controlled trials // *BMJ.* 2009. Vol. 339. b393.
31. *Sanders K.M., Stuart A.L., Williamson E.J. et al.* Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2010. Vol. 303. № 23. P. 1815–1822.
32. *Glendenning P., Zhu K., Inderjeeth C. et al.* Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial // *J. Bone Miner. Res.* 2011. Vol. 27. № 1. P. 170–176.
33. *Dukas L., Bischoff H.A., Lindpaintner L.S. et al.* Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004. Vol. 52. P. 230–236.
34. *Arvold D.S., Odean M.J., Dornfeld M.P. et al.* Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial // *Endocr. Pract.* 2009. Vol. 15. № 3. P. 203–212.



35. Brohult J., Jonson B. Effects of large doses of calciferol on patients with rheumatoid arthritis. A double-blind clinical trial // Scand. J. Rheumatol. 1973. Vol. 2. № 4. P. 173–176.
36. Warner A.E., Arnspiger S.A. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D // J. Clin. Rheumatol. 2008. Vol. 14. № 1. P. 12–16.
37. Teichert A.E., Elalieh H., Elias P.M. et al. Overexpression of hedgehog signaling is associated with epidermal tumor formation in vitamin D receptor-null mice // J. Invest. Dermatol. 2011. Vol. 131. P. 2289–2297.
38. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. № 6. P. 2017–2029.
39. De Boer I.H., Tinker L.F., Connelly S. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 4. P. 701–707.
40. Von Hurst P.R., Stonehouse W., Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial // Br. J. Nutr. 2010. Vol. 103. № 4. P. 549–555.
41. Pittas A.G., Chung M., Trikalinos T. et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes // Ann. Intern. Med. 2010. Vol. 152. № 5. P. 307–314.
42. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease // Circulation. 2008. Vol. 117. № 4. P. 503–511.
43. Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W., Rimm E.B. 25OHD and risk of myocardial infarction in men: a prospective study // Arch. Intern. Med. 2008. Vol. 168. № 11. P. 1174–1180.
44. Marniemi J., Alanen E., Impivaara O. et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2005. Vol. 15. № 3. P. 188–197.
45. Elamin M.B., Abu Elmour N.O., Elamin K.B. et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. № 7. P. 1931–1942.
46. Hsia J., Heiss G., Ren H. et al. Calcium / vitamin D supplementation and cardiovascular events // Circulation. 2007. Vol. 115. № 7. P. 846–854.
47. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 167. № 16. P. 1730–1737.
48. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H. et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all cause and cardiovascular mortality // Arch. Intern. Med. 2008. Vol. 168. № 12. P. 1340–1349.
49. Johansson H., Oden A., Kanis J. et al. Low serum vitamin D is associated with increased mortality in elderly men: MrOS Sweden // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 3. P. 991–999.
50. Rejnmark L., Avenell A., Masud T. et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. № 8. P. 2670–2681.
51. Holik M.F. Vitamin D deficiency // New Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. P. 266–281.
52. Richy F., Dukas L., Schacht E. Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // Calcific. Tissue Int. 2008. Vol. 82. P. 102–107.
53. Richy F., Schacht E., Bruyere O. et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures – a comparative meta-analysis // Calcific. Tissue Int. 2005. Vol. 76. № 3. P. 176–186.
54. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheumatol. Int. Vol. 24. P. 63–70.
55. Orimo H. // Akt. Rheumatol. 1994. Vol. 19 (Suppl.). P. 27–30.
56. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с. (Серия «Клинические рекомендации»).

### Clinical use of vitamin D and its active metabolites

Ye.G. Zotkin<sup>1</sup>, G.Ya. Shvartz<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov', Saint Petersburg

<sup>2</sup> State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University'

<sup>3</sup> Institute for Applied Pharmacology, Moscow

Contact person: Yevgeny Germanovich Zotkin, ezotkin@mail.ru

*Vitamin D deficiency is one of risk factors for number of chronic diseases of humans. Adding vitamin D and vitamin D active metabolites preparations to standard therapies may improve treatment results. This article analyzes effects of calcitriol and alphacalcidol (Alpha D3(R)-Teva) in vitamin D deficiency/insufficiency. Several studies have demonstrated beneficial effects of alphacalcidol on bone tissue and its efficacy in patients with kidney diseases and in elderly patients with decreased kidney function.*

**Key words:** vitamin D, alphacalcidol, calcitriol, skeletal diseases, calcium homeostasis, calcium metabolism

Эндокринология