

РЕНЕССАНС ВИТАМИНА D:

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ, ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Представлены современные данные о витамине D, D-гормоне и D-эндокринной системе, типах дефицита витамина D и их роли в патологии. Рассмотрены вопросы фармакологической коррекции разных типов D-дефицита с использованием природного витамина и препаратов его активного метаболита.

Ключевые слова:

витамин D

D-гормон

D-эндокринная система

типы дефицита витамина D

фармакологическая коррекция

природный витамин D

препараты активного метаболита

В переводе с французского слово ренессанс (*фр.* Renaissance) – рождение заново, возрождение – обычно используется для обозначения эпохи интеллектуального и художественного расцвета и не даром вынесено в название статьи о витамине D. Это вещество, открытое в 1919–1920 гг. британским ученым, врачом и фармакологом проф. Эдвардом Мелланби (Edward Mellanby) с сотр., которые наблюдали его образование при облучении ультрафиолетовой лампой пищевых продуктов и кожных покровов, и которое из-за своих свойств получило название «антирахитический витамин» и «жирорастворимый витамин» [1], а химическое строение которого было установлено в Германии проф. Адольфом Виндаусом (Adolf Windaus, лауреат Нобелевской премии по химии 1928 г.) в начале 30-х гг., до 70–80 гг. XX в. рассматривалось преимущественно как средство для лечения рахита у детей и его эквивалента у взрослых – остеомалации [2–4]. Вместе с положительными медицинскими и социальными изменениями образа жизни, значительно уменьшившими заболеваемость рахитом, а также созданием пищевых добавок на основе витамина D (так называемые «препараты витамина D») интерес к этому веществу заметно снизился. Но после открытия рецепторов витамина D в 70-е гг., подробной характеристики образования и метаболизма витамина D, некоторых аспектов механизма его действия внимание к этому «витамину» резко повысилось. Об этом, в частности, свидетельствует рейтинг современных медицинских проблем, составленный журналом «Тайм», в котором витамин D занял восьмую позицию из десяти.

Термин «витамин D» в определенной степени условен. Он объединяет группу сходных по химическому строению

(секостероиды) и существующих в природе нескольких веществ:

■ Витамин D1 (так было названо открытое в 1913 г. E.V. McCollum'ом в жире из печени трески вещество, представляющее собой соединение эргокальциферола и люмистерола в соотношении 1 : 1);

■ Витамин D2 – эргокальциферол, образующийся из эргостерола под действием солнечного света главным образом в растениях; представляет собой одну из двух, наряду с витамином D3, наиболее распространенных природных форм витамина D;

■ Витамин D3 – холекальциферол, образующийся в организме животных и человека под действием солнечного света из 7-дегидрохолестерина; именно его рассматривают как «истинный» витамин D, тогда как другие представители этой группы считаются модифицированными производными витамина D;

■ Витамин D4 – дигидротрахистерол, или 22,23-дигидро-эргокальциферол;

■ Витамин D5 – ситокальциферол (образуется из 7-дегидроситостерола).

После открытия рецепторов витамина D в 70-е гг., подробной характеристики образования и метаболизма витамина D, некоторых аспектов механизма его действия внимание к этому «витамину» резко повысилось

Витамин D традиционно относят к группе жирорастворимых витаминов. Однако в отличие от всех других витаминов витамин D не является собственно витамином в классическом смысле этого термина в связи с тем, что:

- в отличие от витаминов биологически не активен,
- за счет 2-ступенчатой метаболизации (двух реакций гидроксирования) в организме превращается в биологически активную гормональную форму,
- используя геномные и негеномные механизмы, оказывает многообразные биологические эффекты, реализуемые за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов, а также на плазматических клеточных мембранах. В этом отношении активный мета-

болит витамина D ведет себя как истинный стероидный гормон, в связи с чем и получил название D-гормон. При этом, следуя исторической традиции, в научной литературе его называют витамином D.

Лишь незначительная часть необходимого витамина D (5–10%) – холекальциферола (витамин D₃) поступает с пищей (табл. 1). Большая же его часть образуется в организме человека из находящегося в дермальном слое кожи предшественника – провитамина D₃ (7-дегидрохолестерина) под влиянием коротковолнового УФ-облучения спектра В (УФ-В/солнечного света, длина волны 290–315 нм) при температуре тела в результате фотохимической реакции раскрытия В кольца стероидного ядра и термозомеризации, характерной для секостероидов (рис. 1).

Витамин D (поступающий с пищей или образующийся в организме в процессе эндогенного синтеза) в результате двух последовательных реакций гидроксилирования биологически малоактивных прегормональных форм подвергается превращению в активные гормональные формы: наиболее важную, качественно и количественно значимую – 1α,25-дигидроксивитамин D₃ (1α,25(OH)₂D₃; называемый также D-гормоном, кальцитриолом) и минорную – 24,25(OH)₂D₃ (рис. 1, табл. 2).

Уровень образования D-гормона в организме взрослого здорового человека составляет около 0,3–1,0 мкг/сут. Первая реакция гидроксилирования осуществляется преимущественно в печени (до 90%) и около 10% – вне печени при участии микросомального фермента 25-гидроксилазы с образованием промежуточной биологически малоактивной транспортной формы – 25(OH)D (кальцидиол). Гидроксилирование витамина D₃ в печени не является объектом каких-либо внепеченочных регулирующих влияний и представляет собой полностью субстратзависимый процесс. Реакция 25-гидроксилирования протекает весьма быстро и ведет к повышению уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Уровень этого вещества отражает как образование витамина D в коже, так и его поступление с пищей, в связи с чем может использоваться как маркер статуса витамина D. Частично транспортная форма 25(OH)D поступает в жировую и мышечную ткани, где может создавать тканевые депо с неопределенным сроком существования. Последующая реакция 1α-гидроксилирования 25(OH)D протекает в основном в эпителиальных клетках проксимальных отделов канальцев коры почек при участии фермента 1α-гидроксилазы (25-гидроксивитамин D-1-альфа-гидроксилаза, CYP27B1). В меньшем, чем в почках, объеме 1α-гидроксилирование осуществляется и клетками лимфо-гемопоэтической системы, в костной ткани и, как установлено в последнее время, клетками ряда других тканей, содержащими как 25(OH)D, так и фермент 1α-гидроксилазу [4, 5].

Как 25-гидроксилаза (CYP27B1 и ее другие изоформы), так и 1α-гидроксилаза представляют собой классические митохондриальные и микросомальные оксидазы со смешанными функциями и участвуют в переносе электронов от НАДФ через флавопротеины и ферродоксин в цитохром P-450. В результате второй реакции гидроксилирования образуется активный метаболит витамина

D – 1α,25-дигидроксивитамин D₃ (1α,25(OH)₂D₃ или кальцитриол или D-гормон), а также менее активный – 24R,25(OH)₂D₃. Образование в почках 1,25-дигидроксивитамина D₃ строго регулируется рядом эндогенных и экзогенных факторов [4–6, 9].

В частности, регуляция синтеза 1α,25(OH)₂D₃ в почках является непосредственной функцией паратиреоидного гормона (ПТГ), на концентрацию которого в крови, в свою очередь, по механизму обратной связи оказывают влияние как уровень самого активного метаболита

Таблица 1. Содержание витамина D в некоторых пищевых продуктах

Продукты		Содержание витамина D, МЕ
Хлебопродукты и крупы		
Хлопья из отрубей	– 1 унция*	50
Кукурузные хлопья	– 1 унция	40
Овсяные хлопья	– 1 унция	50
Рисовые хлопья	– 1 унция	50
Рис	– ½ чашки	4
Сыры и продукты их содержащие		
Сыр мягкий	– 1 унция	2
Сыр швейцарский	– 1 унция	1
Пудинги		
Разные виды	– ½ чашки	30–50**
Яйца куриные	– 1 шт.	25
Рыбий жир из печени трески	– 1 ст. ложка	34
Мясо		
Свинина	– 100 г	20–35
Говядина	– 100 г	7–20
Молоко		
Молоко сухое обезжиренное	– 8 унций	100***
Молоко обезжиренное	– 1 унция	25***
Молоко цельное	– 8 унций	100***
Салатные соусы (типа майонез)	– 1 ст. ложка	3–5
Маргарин	– 1 ч. ложка	21
Овощи		
Капуста брокколи, замороженная	– ½ чашки	2
Зеленая фасоль, замороженная	– ½ чашки	2
Горох	– ½ чашки	1

Примечания. МЕ – международная единица активности витамина D.

* 1 унция = 28,9 г.

** Приготовленные с использованием молока, обогащенного витамином D.

*** Обогащенное витамином D.

витамина D₃, так и концентрация кальция и фосфора в плазме крови. Кроме того, активирующее влияние на 1 α -гидроксилазу и процесс 1 α -гидроксилирования оказывают и другие факторы, к числу которых относятся половые гормоны (эстрогены и андрогены), кальцитонин, пролактин, гормон роста (через инсулиноподобный фактор роста-1) и др.; ингибиторами 1 α -гидроксилазы являются 1 α ,25(OH)₂D₃ и ряд его синтетических аналогов, глюкокортикостероидные (ГКС) гормоны и др. Фактор роста фибробластов (FGF23), секретируемый в клетках кости, вызывает образование натрий-фосфат-котранспортера, который действует в клетках почек и тонкого кишечника, оказывает тормозящее влияние на синтез 1,25-дигидроксивитамина D₃. На метаболизм витамина D оказывают влияние и некоторые лекарственные средства (ЛС, например, противоэпилептические средства, изониазид и др.) [10].

1 α ,25-дигидроксивитамин D₃ повышает экспрессию 25-гидроксивитамин D-24-гидроксилазы (24-ОНазы) – фермента, катализирующего его дальнейший метаболизм, что приводит к образованию водорастворимой биологически неактивной кальцитроевой кислоты, которая выделяется с желчью.

Все перечисленные компоненты метаболизма витамина D, а также тканевые ядерные рецепторы к 1 α ,25-дигидроксивитамин D₃ (D-гормону), получившие название рецепторы к витамину D (PBD), объединяют в эндокринную систему витамина D (D-эндокринную систему), функции которой состоят в способности генерировать биологические реакции в тканях-мишенях за счет регуляции PBD'ми транскрипции более 200 генов (геномный механизм) и быстрых внегеномных реакций, осуществляемых при взаимодействии с PBD, локализованными на поверхности ряда клеток (рис. 2) [2, 4, 6]. За счет геномных и внегеномных механизмов D-эндокринная система осуществляет реакции поддержания минерального гомеостаза (прежде всего, в рамках кальций-фосфорного обмена), концентрации электролитов и обмена энергии. Кроме того, она принимает участие в поддержании адекватной минеральной плотности костей, метаболизме липидов, регуляции уровня артериального давления, росте волос, стимуляции дифференцировки клеток, ингибировании клеточной пролиферации, реализации иммунологических реакций (иммунодепрессивное действие) [2]. При этом лишь сам D-гормон и гидроксилирующие ферменты являются активными компонентами D-эндокринной системы (рис. 1, табл. 2).

Рисунок 1. Метаболизм витамина D и его основные биологические эффекты

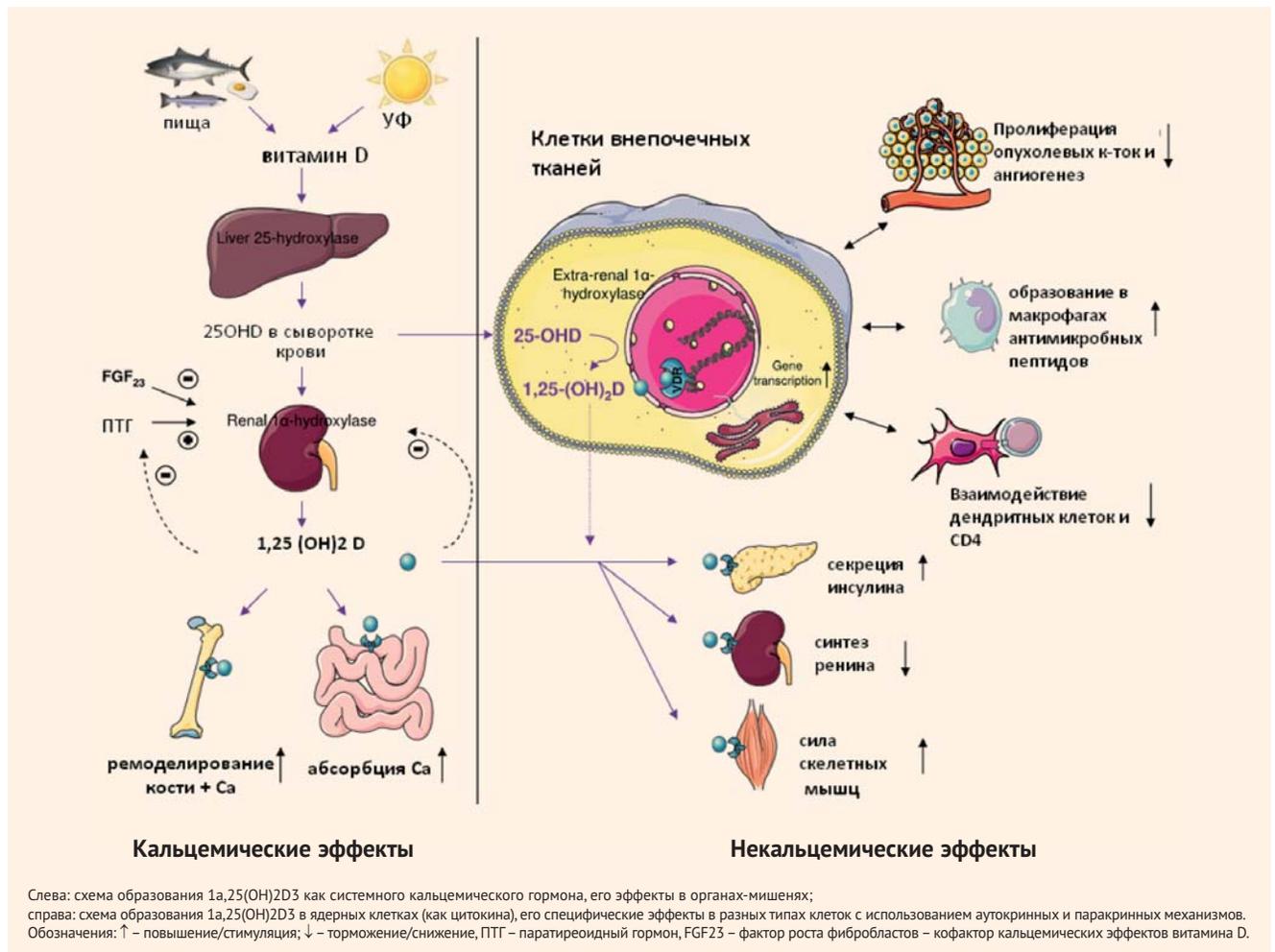
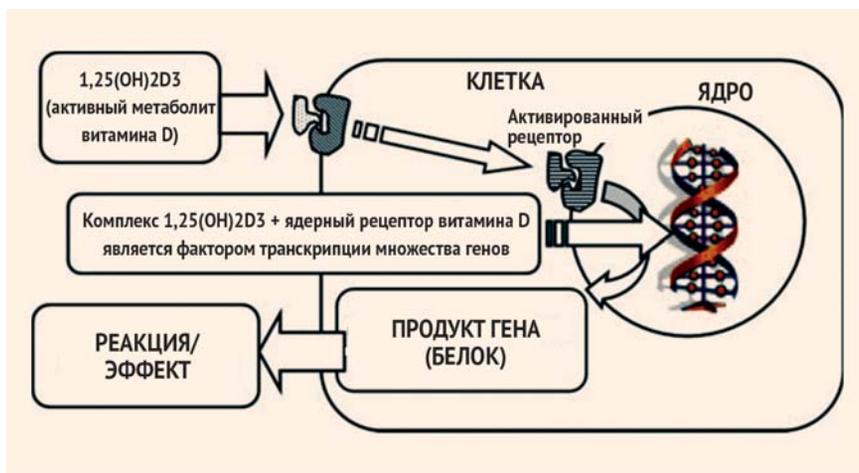


Таблица 2. Биологическая активность витамина D, его производных и других компонентов D-эндокринной системы

Компонент	Функция	Биологическая активность
7-дигидросихолестерин	провитаминная форма	отсутствует
витамин D	«витамин»	отсутствует
25-гидроксилаза (25-ОНаза, CYP27B1, 25-гидроксивитамин D-гидроксилаза)	Фермент, катализирующий превращение витамина D в 25(ОН)D в печени	гидроксилирование витамина D
25(ОН)D (25-гидрокси-витамин D, кальцидиол)	транспортная прегормональная форма «витамина» D	отсутствует
1α-гидроксилаза (25-гидроксивитамин D-1-альфа-гидроксилаза, CYP27B1)	Фермент, катализирующий превращение прегормональной формы 25(ОН)D в гормональную – 1α,25(ОН)2D3	гидроксилирование 25(ОН)D
1α,25(ОН)2D3 (активный метаболит витамина D, кальцитриол, D-гормон)	гормональная форма витамина D, кальцемический гормон с широким спектром прееотропных эффектов	а) кальцемическое действие: транскрипция генов, активирование синтеза кальций-связывающих белков, осуществляющих повышение абсорбции Ca ⁺⁺ в желудочно-кишечном, его реабсорбции в почках, торможение секреции ПТГ; б) иммуномодулирующее действие; в) стимуляция роста и дифференцировки клеток; г) торможение клеточной пролиферации.
25-гидроксивитамин D-24-гидроксилаза (CYP24), 24R,25-(ОН)2D3	метаболизм 1α,25(ОН)2D3	гидроксилирование 1α,25(ОН)2D3
24R,25-(ОН)2D3	предположительно, участие в росте хряща и заживлении микропереломов	?
кальцитроевая кислота	конечный продукт метаболизма 1α,25(ОН)2D3	отсутствует

Важнейшими реакциями, в которых 1α,25(ОН)2D3 участвует как кальцемический гормон, являются абсорбция кальция в ЖКТ и его реабсорбция в почках. D-гормон усиливает кишечную абсорбцию кальция в тонком кишечнике за счет взаимодействия со специфическими PBD, представляющими собой X-рецепторный комплекс ретиноевой кислоты (PBD-ХПК), ведущего к экспрессии в кишечном эпителии кальциевых каналов (рис. 2) [2]. Эти временные (т. е. существующие непостоянно) потенциал-зависимые катионные каналы относятся к 6-му члену подсемейству V (TRPV6). В кишечных энтероцитах активация PBD сопровождается анаболическим эффектом – повышением синтеза кальбидина 9К – кальций-связывающего белка (CaCB), который выходит в просвет кишечника, связывает ионы Ca⁺⁺ и транспортирует их через кишечную стенку в лимфатические сосуды и затем в сосудистую систему. Об эффективности данного механизма свидетельствует тот факт, что без участия витамина D лишь 10–15% пищевого кальция и 60% фосфора абсорбируются в кишечнике. Взаимодействие между 1α,25-дигидрооксивитамин D₃ и PBD повышает эффективность кишечной абсорбции Ca⁺⁺ до 30–40%, т. е.

Рисунок 2. Схема геномного механизма действия активного метаболита витамина D (1α,25(ОН)₂D₃) – фактора транскрипции генов

в 2–4 раза, а фосфора – до 80%. Сходные механизмы действия D-гормона лежат в основе осуществляемой под его влиянием реабсорбции Ca⁺⁺ в почках.

В физиологических условиях потребность в витамине D варьирует от 200 МЕ (у взрослых) до 400 МЕ (у детей) в сутки. Считается, что кратковременное (в течение 10–30 мин) солнечное облучение лица и открытых рук эквивалентно приему примерно 200 МЕ витамина D, тогда как повторное пребывание на солнце в обнажен-

ном виде с появлением умеренной кожной эритемы вызывает повышение уровня 25(OH)D, выше наблюдаемого при многократном его введении в дозе 10 000 МЕ (250 мкг) в день.

Хотя консенсус относительно оптимального уровня 25(OH)D, измеряемого в сыворотке крови, и отсутствует, дефицит витамина D (ДВД), по мнению большинства экспертов, имеет место тогда, когда 25(OH)D ниже 20 нг/мл (т. е. ниже 50 нмол/л). Уровень 25(OH)D обратно пропорционален уровню ПТГ в пределах, когда уровень последнего (ПТГ) достигает интервала между 30 и 40 нг/мл (т. е. от 75 до 100 нмол/л), при указанных значениях которого концентрация ПТГ начинает снижаться (от максимальной). Более того, как было показано, кишечный транспорт Ca^{++} повышался до 45–65% у женщин, когда уровень 25(OH)D увеличивался в среднем от 20 до 32 нг/мл (от 50 до 80 нмол/л). На основании этих данных уровень 25(OH)D от 21 до 29 нг/мл (т. е. 52 до 72 нмол/л) может рассматриваться как индикатор относительной недостаточности витамина D, а уровень 30 нг/мл и выше – как достаточный (т. е. близкий к нормальному). Интоксикация витамином D наблюдается, когда уровень 25(OH)D превышает 150 нг/мл (374 нмол/л) [2].

С использованием полученных в многочисленных исследованиях результатов определения 25(OH)D и их экстраполяцией можно говорить о том, что согласно имеющимся расчетам более 1,5 млрд жителей Земли имеют ДВД или недостаточность витамина D, что отражает как демографические (постарение населения), так и экологические (изменения климата, снижение инсоляции) и поведенческие (характер питания, низкая физическая активность) изменения, происходящие на планете в последние годы. Основные факторы, определяющие уровень 25(OH)D в организме человека (статус витамина D), представлены на *рисунке 3*.

По данным нескольких исследований, от 40 до 100% пожилых людей в США и Европе, живущих в обычных условиях (не в домах престарелых), имеют ДВД. Более 50% постменопаузальных женщин, принимающих препараты для лечения ОП, имеют субоптимальный (недостаточный) уровень 25(OH)D, т. е. ниже 30 нг/мл (75 нмол/л).

Различают два основных типа дефицита D-гормона, иногда называемого также «синдромом D-недостаточности» [2–5].

Витамин D (поступающий с пищей или образующийся в организме в процессе эндогенного синтеза) в результате двух последовательных реакций гидроксилирования биологически малоактивных прегормональных форм подвергается превращению в активные гормональные формы

Первый из них обусловлен дефицитом/недостаточностью витамина D_3 – природной прогормональной формы, из которой образуется активный(е) метаболит(ы) [$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$]. Этот тип дефицита витамина D связывают с недостаточным пребыванием на солнце, а также с недостаточным поступлением этого витамина с пищей, постоянным ношением закрывающей тело одежды, что снижает образование природного витамина в коже и ведет к снижению уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Подобная ситуация наблюдалась ранее, главным образом у детей, и являлась, по сути, синонимом рахита. В настоящее время в большинстве индустриальных стран мира благодаря искусственному обогащению продуктов детского питания витамином D его дефицит/недостаточность у детей наблюдается относительно редко. Однако из-за изменившейся во второй половине XX в. демографической ситуации дефицит витамина D нередко имеет место у лиц пожилого возраста, особенно проживающих в странах и на территориях с низкой естественной инсоляцией (севернее или южнее 40° долготы в Северном и Южном полушариях соответственно), имеющих неполноценный или несбалансированный пищевой рацион и с низкой физической активностью. Показано, что у людей в возрасте 65 лет и старше наблюдается 4-кратное снижение способности образовывать витамин D в коже. В связи с тем, что 25(OH)D является субстратом для фермента 1α -гидроксилазы, а скорость его превращения в активный метаболит пропорциональна уровню субстрата

в сыворотке крови, снижение этого показателя <30 нг/мл нарушает образование адекватных количеств $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Именно такой уровень снижения 25(OH)D в сыворотке крови был выявлен у 36% мужчин и 47% женщин пожилого возраста в ходе исследования (EuronutSenecaProgram), проведенного в 11 странах Западной Европы. И хотя нижний предел концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, необходимый для поддержания нормального уровня образования $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, неизвестен, его пороговые значения, по-видимому, составляют от 12 до 15 нг/мл (30–35 нмол/л).

Рисунок 3. Факторы, определяющие уровень 25(OH)D в сыворотке крови





Альфа D₃ 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 D₃, содержащийся в лекарственном препарате Альфа D₃-Тева®, способен бороться с остеопорозом и избавлять от его последствий.

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



Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания, ознакомьтесь с инструкцией.

*Под омоложением костей и мышц понимается процесс увеличения минерализации и повышения упругости костной ткани, увеличения утраченной мышечной силы, улучшения функционирования нервно-мышечного аппарата.
Альфа D₃-Тева® (альфакальцидол) капсулы имеет следующие формы выпуска: 0,25 мкг №30 и №60, 0,5 мкг №30 и №60, 1 мкг №30.
Перг. Номер: АСР-007813/10, ПП №012070/01.

Претензии направлять: ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валуевская д.35, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36
FIRE-ALD3-ART-230415-MEDIA-1479-220416

20 лет в России.
Улучшая здоровье людей,
мы делаем их счастливыми

TEVA

Привлекает внимание и обнаруженный в последние годы факт довольно широкой распространенности ДВД в популяциях, проживающих в регионах Южной и Юго-Восточной Азии, а также на территориях Африки и Латинской Америки, получающих достаточный уровень природной инсоляции. Анализ этого феномена показал, что ДВД в этих случаях обусловлен темной кожей, задерживающей проникновение фотонов ультрафиолета в дермальный слой кожи.

Первая реакция гидроксирования осуществляется преимущественно в печени (до 90%) и около 10% – внепеченочно при участии микросомального фермента 25-гидроксилазы с образованием промежуточной биологически малоактивной транспортной формы – 25(OH)D (кальцидиол)

Наряду с приведенными выше данными, в последние годы появились и более четкие количественные критерии D-дефицита. Согласно авторам, гиповитаминоз D определяется при уровне 25(OH)D в сыворотке крови 100 нмол/л (40 нг/мл), D-витаминная недостаточность – при 50 нмол/л, а D-дефицит – при <25 нмол/л (10 нг/мл). Последствием этого типа дефицита витамина D являются снижение абсорбции и уровня Ca⁺⁺, а также повышение уровня ПТГ в сыворотке крови (вторичный гиперпаратиреозидизм), нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани. Дефицит 25(OH)D рассматривают в тесной связи с нарушениями функций почек и возрастом, в том числе с количеством лет, прожитых после наступления менопаузы. При этом отмечены как географические и возрастные различия в уровне этого показателя, так и его зависимость от времени года, т. е. от уровня солнечной инсоляции/количества солнечных дней (ультрафиолета), что необходимо принимать во внимание при проведении соответствующих исследований и анализе полученных данных.

Дефицит 25(OH)D выявлен также и при синдроме мальабсорбции, болезни Крона, состояниях после субтотальной гастрэктомии или обходных операциях на кишечнике, недостаточной секреции панкреатического сока, циррозе печени, врожденной атрезии желчного протока, длительном применении противосудорожных (антиэпилептических) ЛС, нефрозах [10].

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. Тем не менее снижение уровня 1α,25(OH)₂D₃ в плазме крови при старении, особенно в возрастной группе старше 65 лет, отмечается многими авторами. Снижение почечной продукции 1α,25(OH)₂D₃ нередко наблюдается при ОП, заболеваниях почек (хронической почечной недостаточности и др.), у лиц

пожилого возраста (>65 лет), при дефиците половых гормонов, гипофосфатемической остеопорозии опухольного генеза, при ПТГ-дефицитном и ПТГ-резистентном гипопаратиреозе, сахарном диабете, под влиянием применения препаратов ГКС и др. Развитие резистентности к 1α,25(OH)₂D₃ обусловлено, как полагают, снижением числа PBD в тканях-мишенях, и прежде всего в кишечнике, почках и скелетных мышцах. Оба варианта дефицита витамина D являются существенными звеньями патогенеза ОП, падений и переломов [2, 3, 4, 9].

Проведенные в последние годы масштабные исследования по проблеме ДВД позволили выявить статистически значимую корреляцию между дефицитом витамина D и распространенностью ряда заболеваний. При этом важная информация, в частности, была получена при исследовании обнаруженных связей/корреляцией между ДВД и распространенностью сердечно-сосудистых, онкологических, аутоиммунных заболеваний, а также инфекционной патологией и др. [2, 11–16].

Таким образом, ДВД является одним из существенных факторов риска ряда ДВД-распространенных заболеваний. В этой связи весьма актуальной является проблема его коррекции. Наряду с устранением модифицируемых факторов, влияющих на статус витамина D, для этой цели используют ряд лекарственных препаратов, разработанных на его основе.

По фармакологической активности препараты витамина D разделяют на две группы. В первую из них объединены обладающие умеренной активностью нативные витамины D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол), а также структурный аналог витамина D₃ – дигидротахистерол. Витамин D₂ наиболее часто используется в составе поливитаминных препаратов для детей и взрослых. По активности 1 мг витамина D₂ эквивалентен 40 000 МЕ витамина D. Обычно витамин D₂ 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 D₂. В соответствии с содержанием действующих веществ препараты этой группы относят к микронутриентам (пищевым добавкам).

Гидроксирование витамина D3 в печени не является объектом каких-либо внепеченочных регулирующих влияний и представляет собой полностью субстратзависимый процесс

Во вторую группу входят активный метаболит витамина D₃ и его аналоги: кальцитриол, альфакальцидол и др.

Механизм действия препаратов обеих групп аналогичен таковому природного витамина D и заключается в связывании с PBD в органах-мишенях и обусловленными их активацией фармакологическими эффектами (усиление всасывания кальция в кишечнике и др.). Различия в действии отдельных препаратов носят в основном количественный характер и определяются особенностями их

фармакокинетики и метаболизма. Так, препараты нативных витаминов D_2 и D_3 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 метаболизма этих препаратов, как правило, снижаются у лиц пожилого возраста, при разных типах и формах первичного и вторичного ОП, у пациентов, страдающих заболеваниями ЖКТ, печени, поджелудочной железы и почек (хроническая почечная недостаточность), а также на фоне приема, например, противосудорожных и других ЛС, усиливающих метаболизм $25(OH)D$ до неактивных производных. Кроме того, дозы витаминов D_2 и D_3 и их аналогов в лекарственных формах (как правило, близкие к физиологическим потребностям в витамине D – 200–800 МЕ/сут) способны в физиологических условиях усиливать абсорбцию кальция в кишечнике, но не позволяют преодолеть его мальабсорбцию при разных формах ОП, вызывающих подавление секреции ПТГ, и не оказывают отчетливого положительного влияния на костную ткань.

Этих недостатков лишены препараты, содержащие активные метаболиты витамина D_3 (в последние годы их применяют с лечебными целями значительно шире, чем препараты нативного витамина): $1\alpha,25(OH)_2D_3$ (МНН – кальцитриол; химически идентичен собственно D-гормону) и его синтетическое 1α -производное – $1\alpha(OH)D_3$ (МНН – альфакальцидол). Оба препарата сходны по спектру фармакологических свойств и механизму действия, но различаются по фармакокинетическим параметрам, переносимости и некоторым другим характеристикам.

В фармакокинетике препаратов на основе нативных форм витамина D, их активных метаболитов и производных имеются существенные различия, во многом определяющие их практическое использование. Нативные витамины D_2 и D_3 всасываются в верхнем отделе тонкого кишечника, поступая в составе хиломикрон в его лимфатическую систему, печень и далее в кровеносное русло. Их максимальная концентрация в сыворотке крови наблюдается в среднем через 12 ч после приема однократной дозы и возвращается к исходному уровню через 72 ч. На фоне длительного применения этих препаратов, особенно в больших дозах, их выведение из циркуляции значительно замедляется и может достигать месяцев, что связывают с возможностью депонирования витаминов D_2 и D_3 в жировой и мышечной тканях.

Витамин D экскретируется с желчью в виде полярных метаболитов. Подробно изучена фармакокинетика активного метаболита витамина D – кальцитриола [$1\alpha,25(OH)_2D_3$]. После приема внутрь он быстро всасывается в тонком кишечнике. Максимальная концентрация кальцитриола в сыворотке крови достигается через 2–6 ч и существенно снижается через 4–8 ч. Период полувыведения составляет 3–6 ч. При повторном приеме равновесные концентрации достигаются в пределах 7 сут. В отличие от природного витамина D_3 кальцитриол, не требующий дальнейшей метаболизации для превращения в активную форму, после

приема внутрь в дозах 0,25–0,5 мкг, благодаря взаимодействию с внеядерными рецепторами энтероцитов слизистой оболочки кишечника, вызывает уже через 2–6 ч повышение кишечной абсорбции кальция. Предполагают, что экзогенный кальцитриол проникает из крови матери в кровоток плода, выделяется с грудным молоком. Выводится с желчью и подвергается энтерогепатической циркуляции. Идентифицировано несколько метаболитов кальцитриола, которые обладают в разной степени выраженными свойствами витамина D; к их числу относятся $1\alpha,25$ -дигидрокси-24-оксохолекальциферол, $1\alpha,23,25$ -тригидрокси-24-оксохолекальциферол и др.

На метаболизм витамина D оказывают влияние и некоторые лекарственные средства (ЛС, например, противэпилептические средства, изониазид и др.)

При значительном сходстве в свойствах и механизмах действия между препаратами активных метаболитов витамина D существуют и заметные различия. Особенностью альфакальцидола как пролекарства является то, что он, как было уже отмечено выше, превращается в активную форму, метаболизируясь в печени до $1\alpha,25(OH)_2D_3$, 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 (одним из широко применяемых в России препаратом альфакальцидола является Альфа Д3-Тева®), тогда как последний оказывает лучший эффект на костную ткань. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики этих препаратов определяют режим их дозирования и кратность назначения. Так, поскольку период полувыведения кальцитриола относительно короток, то для поддержания стабильной терапевтической концентрации его следует назначать не менее 2–3 раз в сутки. Действие альфакальцидола развивается медленнее, однако после однократного введения оно более продолжительно, что определяет его назначение в дозах 0,25–1 мкг 1–2 раза в сутки.

Препараты нативных витаминов D_2 и D_3 , а также их активных метаболитов относятся к числу наиболее хорошо переносимых и безопасных ЛС, применяемых для профилактики и лечения ОП. Данное положение имеет большое практическое значение в связи с тем, что их применение обычно достаточно продолжительно – в течение многих месяцев и даже лет. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при индивидуальном подборе доз препаратов витамина D на основе оценки уровня кальция в плазме крови риск развития побочных эффектов минимален. Связано это с присущей этим препаратам большой широтой терапевтического действия. Тем не менее при применении активных метаболитов

витамина D примерно у 1–2% пациентов возможно развитие ряда побочных эффектов, наиболее частыми из которых являются гиперкальциемия и гиперфосфатемия, что связано с одним из основных механизмов их действия – усилением кишечной абсорбции кальция и фосфора. Оба эти эффекта могут проявляться недомоганием, слабостью, сонливостью, головными болями, тошнотой, сухостью во рту, запором или поносом, дискомфортом в эпигастральной области, болями в мышцах и суставах, кожным зудом, сердцебиениями. При индивидуально подобранной дозе указанные побочные эффекты наблюдаются достаточно редко.

В настоящее время в большинстве индустриальных стран мира благодаря искусственному обогащению продуктов детского питания витамином D его дефицит/недостаточность у детей наблюдается относительно редко

Таким образом, препараты витамина D представляют собой группу эффективных и безопасных ЛС, применяемых главным образом при заболеваниях, в патогенезе которых ведущую роль играет D-дефицит/недостаточность и связанные с ним 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 в отношении остеопоретического процесса, могут снижать его интенсивность и предупреждать развитие переломов. Применение

препаратов нативного витамина D целесообразно главным образом при 1-м типе D-дефицита, обусловленном недостатком инсоляции и поступления витамина D с пищей. Препараты активных метаболитов витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) показаны как при 1-м, так и 2-м типе D-дефицита. За счет значительно более высокой, чем у препаратов нативного витамина D фармакологической активности, они способны преодолевать резистентность тканевых PBD к агонисту, не нуждаются для превращения в активную форму в метаболизации в почках. Препараты активных метаболитов витамина D оказывают профилактический и лечебный эффекты при разных типах и формах ОП, снижают риск падений; они могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоретическими средствами (например, с бисфосфонатами, средствами ЗГТ) 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 пожилого и старческого возраста.

Высокий уровень D-дефицита в популяции и установление его ассоциации с рядом распространенных внескелетных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, неврологических и др.) обуславливает целесообразность дальнейших исследований по установлению возможностей их лечения с помощью лекарственных средств из группы активного метаболита витамина D.



Статья создана при поддержке ООО «Тева»

Россия, г. Москва, ул. Валовая, д.35

Тел. +7.495.6442234 Факс +7.495.6442235/36 www.teva.ru

ALPD-RU-00032-DOK-19012017

ЛИТЕРАТУРА

- Mellanby E. Experimental rickets. Medical Research (G.B.). Special Report Series SRS-61, 1-78.
- Heaney RP. Vitamin D in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephro.* 2008. 13: 1535-1541.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007. 357: 266-281.
- Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис. 2005. 152 с.
- Шварц Г.Я. Типы дефицита витамина D и их фармакологическая коррекция. *Лекарственные средства*, 2011, 1: 33-42.
- Palm L, DeLuca H. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nature Rev. Drug Discovery*, 2010. 9: 941-955.
- Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *BoneKey Reports.* 2014, 3. Article number: 495.
- Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2012. 523(1): 95-102.
- Lanske B, Razzaque M. Vitamin D and aging: old concepts and new insights. *J.Nutr. Biochem.*, 2007. 18(12): 771-777.
- Epstein S, Schneider E. Drug and Hormone Effects on Vitamin D Metabolism. In *Vitamin D*, Chapter 74. p. 1253-1290. 2nd Ed., Feldman, Pike, Glorueux Eds., Elsevier Inc., 2005.
- Schwartz GG, Blot WJ. Vitamin D status and cancer incidence and mortality: something new under the Sun. *J.Natl. Cancer Inst.* 2006. 98(7): 428-430.
- Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and vascular disease: the current and future status of vitamin D therapy in hypertension and kidney disease. *Curr.Hypertens.Rep.* 2012. 14: 111-119.
- Bajaj A, Stone K, Peters K et al. Circulating vitamin D, supplement use, and cardiovascular risk: the MrOS Sleep Study. *J Endocrinol/Metab.*, 2014. 99(9): 3256-3262.
- Kostler K, Denzer N, Muller CS et al. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism for cancer: a review of the literature. *Anticancer Res.*, 2009. 29: 3511-3536.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Ann. Intern. Med.*, 2008. 168: 1174-1180.
- LaPrincess CB, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr. Drug Targets*, 2011. 12: 54-60.