

МОНІТОРИНГ СТАНУ КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТУ КАЛЬЦІЮ І ВІТАМІНУ D У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

І.Ю. Головач

Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, Київ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, остеопороз, глюкокортикоїди, кальцій, препарати вітаміну D, побічні ефекти, гіперкальціємія, гіперкальциурія.

Перебіг ревматоїдного артриту (РА) супроводжується дисбалансом кісткового ремоделювання і виявляється остеопенічним синдромом, а згодом — остеопорозом [1, 3, 9, 16, 20]. Розвиток остеопорозу й суглобової деструкції при ревматоїдному запаленні має спільні патогенетичні риси і пов'язаний з активацією системи імунітету, гіперпродукцією прозапальних та недостатнім синтезом антизапальних цитокінів, дисбалансом у системі RANKL/RANK/OPG, що призводить до активації остеокластогенезу й підвищеної кісткової резорбції [12, 14]. Окрім цього, препарати базової терапії (метотрексат, циклоспорин А тощо) та глюкокортикоїди стимулюють пришвидшені втрати кісткової тканини внаслідок поглиблення дисбалансу процесів ремоделювання. Тому й хворі на РА становлять своєрідну групу ризику, щодо розвитку остеопорозу і його потенційно важких ускладнень у вигляді нетравматичних переломів кісток. Це потребує проведення профілактичних заходів із запобіганням втрат кісткової маси та лікування в разі остеопенічного синдрому.

Одним із перспективних напрямків у профілактиці й лікуванні вторинних форм остеопорозу є використання активних метаболітів вітаміну D [8]. Метаболітам вітаміну D притаманний широкий спектр системних гормоноподібних ефектів, які виходять за межі регуляції лише метаболізму кісткової тканини [2]. Кальцитриол, поряд із паратиреоїдним гормоном і кальцитоніном, традиційно об'єднують у групу кальційрегулювальних гормонів, що відповідають за підтримання в крові фізіологічного рівня кальцію. Центральною ланкою цього процесу є контроль за продукцією гормонально активної форми вітаміну D — 1,25-дигідроксिवітаміну D₃ шляхом впливу на активність 1 α -гідроксилази [17]. Паратгормон, статеві гормони, інсулін, гормон росту, низький рівень Ca²⁺ та HPO₄²⁻ у плазмі крові стимулюють активність і

синтез 1,25(OH)₂D₃, водночас підвищені концентрації Ca²⁺, HPO₄²⁻ і глюкокортикоїди пригнічують ці процеси й тим самим гальмують всмоктування кальцію в кишечнику [2, 7].

Інформацію про потребу організму в кальції клітини кишечника дістають у вигляді кількості молекул 1,25(OH)₂D₃, під впливом якого ініціюється утворення D-залежного кальційзв'язувального білка (кальбіндину) — цитоплазматичного переносника кальцію, що забезпечує інтенсивний потік катіону крізь кишковий епітелій. Вплив 1,25(OH)₂D₃ на кишковий епітелій і процес всмоктування кальцію багатогранний [5]. Гормон стимулює мітотичну активність клітин кишкових крипт, їхнє диференціювання й дозрівання. 1,25(OH)₂D₃, діючи через генетичний апарат клітин, стимулює синтез низки білків. Найістотнішим виявом його гормонального впливу на ентероцити слугує індукція біосинтезу специфічного Ca-біндерного білка, вміст якого в кишковому епітелії прямо корелює як із дозою гормону, так і з інтенсивністю всмоктування кальцію. 1,25(OH)₂D₃ прямо впливає на фосфоліпідну організацію мембран щіткової оборки, збільшуючи їхню проникність для потоку кальцію з порожнини кишки в клітину, а також стимулює активний вихід кальцію з клітин за допомогою Ca²⁺-АТФази на базолатеральних мембранах ентероцитів [5, 13].

Поряд із регуляцією кальцієвого гомеостазу, 1,25(OH)₂D₃ має стимулювальний вплив на процеси формування й резорбції кісткової тканини (Dawson-Hughes V., 1998). Ще ранні дослідження щодо вітаміну D (спершу його називали протирахітичним вітаміном) дали змогу встановити його участь у рості й формуванні скелета, а також сформуванню уявлення про те, що кістки є для нього одними з головних мішеней в організмі. 1,25(OH)₂D₃ має опосередкований і безпосередній впливи на клітини кісткової тканини [8].

Такі позитивно ствердні, різноманітні впливи активних метаболітів вітаміну D сприяли його застосуванню в клінічній практиці при різних захворюваннях [4, 10, 18, 19]. У терапевтичній практиці широко використовують препарати вітаміну D: альфа-25(OH)₂D₃ (кальцитріол, рокалтрол) і 1-альфа-ОН D₃ (альфакальцидол, ван-альфа, альфафоркал, 1-ЛЕО, альфа-D₃-Тева), комплексні препарати кальцію та вітаміну D₃ («Кальцій-D₃ Нікомед», кальцемін, вітрум остеомег, альфафоркал плюс, альфафоркал, інші).

Проте застосування препаратів вітаміну D має ряд обмежень, пов'язаних із побічними ефектами — гіперкальціємією і гіперкальциурією [6].

Мета дослідження — встановлення закономірностей коливань концентрації кальцію в сироватці крові та його екскреції з сечею під впливом терапії комплексним препаратом кальцію і вітаміну D₃ — «Кальцій-D₃ Нікомед» у хворих на ревматоїдний артрит із системною глюкокортикоїдною терапією і без неї.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебувало 87 хворих із вірогідним діагнозом ревматоїдного артриту (критерії АРА, 1987), до комплексного лікування яких був включений препарат кальцію і вітаміну D₃ — «Кальцій-D₃ Нікомед» (Nusomed, Норвегія). Обстежених пацієнтів було поділено на дві групи залежно від застосування системної глюкокортикоїдної терапії. Так, до групи увійшли хворі на РА (48 пацієнтів), які не використовували системної глюкокортикоїдної терапії; II групу (39 осіб) становили пацієнти, що приймали стероїдні гормони в дозі понад 7,5 мг (у перерахунку на преднізолон) протягом від 6 міс і більше. Обидві групи були репрезентативними за статеві-віковими характеристиками. Середній вік хворих I групи — (38,2 ± 3,6) року, II групи — (42,3 ± 4,7) років. Добова доза глюкокортикоїдів у середньому дорівнювала (14,3 ± 2,73) мг, тривалість терапії сягала (5,1 ± 2,8) року. Препаратами вибору були преднізолон (60,9%) і метилпреднізолон (39,1%). «Кальцій-D₃ Нікомед» призначали щоденно по 2 таблетки на добу у другій половині дня (1000 мг елементарного кальцію і 400 МО ергокальциферолу). У всіх пацієнтів, включених у дослідження, проведено визначення мінеральної щільності кісткової тканини і ступеня

втрат кісткової маси методом двофотонної рентгівської денситометрії на апараті «Challenger» (MDS, France). У I групі зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини розцінювали як формування ревматоїд-асоційованої остеопенії [9], у II групі — як глюкокортикоїд-індукований остеопороз [11].

Враховуючи те, що метаболіти вітаміну D здатні стимулювати гіперкальціурію і гіперкальціємію, «Кальцій-D₃ Нікомед» призначали хворим, попередньо визначивши в них рівень кальцію в сироватці крові та його екскрецію із сечею, якщо не було явищ гіперкальціємії і гіперкальциурії. Дослідження сироваткового вмісту кальцію проводили щодня протягом 5 днів після призначення лікування, а потім 1 раз на тиждень 2 місяці, в подальшому — 1 раз на місяць. Екскрецію кальцію із сечею досліджували наступного дня після призначення «Кальцій-D₃ Нікомед», а потім щотижня упродовж першого місяця прийому препарату, далі — 1 раз на місяць.

Дослідження концентрації кальцію в сироватці крові та його екскрецію із сечею проводили за допомогою наборів науково-виробничої фірми «Simko Ltd» (Львів).

Втрати кальцію із сечею визначали в мг у 100 мл сечі, а потім переводили в стандартні одиниці СІ за формулою:

$$\text{ммоль} / 24 \text{ год} = \text{мг} / (100 \text{ мл} \times 4)$$

Для визначення нормативних значень вмісту кальцію в сироватці крові та його екскреції з сечею проведено лабораторне обстеження 25 здорових осіб (чинники, що можуть впливати на стан кісткової тканини та її метаболізм, виключали).

Сформовано базу даних обстежених пацієнтів. Результати опрацьовані статистично за допомогою пакетів програм «Statistica 5,0».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх хворих на РА спостерігалася вірогідна тенденція до гіпокальціємії. Так, сироватковий рівень загального кальцію становив (2,28 ± 0,04) ммоль/л порівняно з контрольною групою — (2,56 ± 0,02) ммоль/л (P < 0,05). Результати проведених досліджень щодо динаміки концентрації загального кальцію в сироватці крові у обстежених пацієнтів наведено на рис. 1.

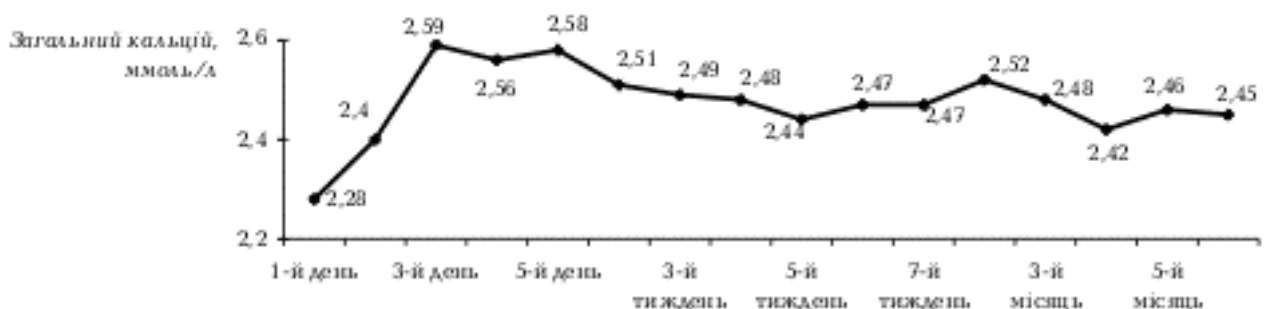


Рис. 1. Динаміка вмісту загального кальцію в сироватці крові хворих на ревматоїдний артрит у процесі терапії препаратом «Кальцій-D₃ Нікомед»

Тенденція до зростання рівня кальцію в сироватці крові чітко окреслилася вже через день після початку прийому «Кальцій-Д₃ Нікомед», а його концентрація вірогідно збільшилася на 3-й день застосування препарату: зростання на 13,6%, тобто до 2,59 ммоль/л (P < 0,05). Це найвищий показник вмісту загального кальцію, що досягався під впливом «Кальцій-Д₃ Нікомед». У наступні дні концентрація кальцію незначно знижувалася, а потім протягом усього періоду спостереження утримувалася приблизно в межах — 2,42—2,56 ммоль/л. Рівень загального кальцію за весь період застосування препарату «Кальцій-Д₃ Нікомед» достовірно відрізнявся від початкового рівня (P < 0,05).

При дослідженні екскреції кальцію із сечею встановлено, що у хворих на РА простежувалося незначне зростання втрат кальцію із сечею — (6,14 ± 1,3) ммоль/добу (у контролі — (4,86 ± 1,4) ммоль/добу, P < 0,05). Підвищені втрати кальцію із сечею на тлі гіпокальціємії є підґрунтям негативного кальцієвого балансу у хворих на РА (Н.А. Шостак, А.А. Мурадянц, 2004). Істотного зростання екскреції кальцію із сечею під впливом препарату ми не спостерігали. Динаміку змін наведено на рис. 2.

Під впливом препарату «Кальцій-Д₃ Нікомед» екскреція кальцію із сечею збільшилася через день після початку курсу лікування, сягаючи (6,29 ± 1,6) ммоль/добу (P > 0,05), але наступного тижня втрати кальцію із сечею поверталися до початкового рівня, а потім поступово знижувалися, утримуючись у межах 5,62—5,83 ммоль/добу. Показники екскреції кальцію із сечею вірогідно (P < 0,05) відрізнялися від початкового рівня до лікування —

(6,14 ± 1,3) ммоль/добу. Натомість ці показники достовірно перевищують (P < 0,05) нормальні рівні екскреції кальцію. Таким чином, терапія «Кальцій-Д₃ Нікомед» зменшує втрати кальцію із сечею, проте вони залишаються вищими за норму.

Отже, під час застосування «Кальцій-Д₃ Нікомед» в нашому дослідженні не зафіксовано явищ гіперкальціємії і гіперкальциурії у хворих на РА. Навпаки, препарат помітно корегував стан гіпокальціємії, притаманний перебігу хронічного РА, сприяючи підвищенню сироваткового рівня загального кальцію до 2,42—2,56 ммоль/л, і незначно знижував екскрецію кальцію із сечею.

У пацієнтів із глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом сироваткові рівні загального кальцію вірогідно відрізнялися від групи хворих, які не застосовували стероїдів. Внаслідок тривалого застосування глюкокортикоїдів спостерігалася тенденція до гіперкальціємії, гіперкальциурії на тлі підвищених рівнів паратиреоїдного гормону. Тому відбір хворих для призначення «Кальцій-Д₃ Нікомед» проводили вельми ретельно, обов'язково визначали кальцієвий гомеостаз до початку лікування. У дослідну групу увійшли пацієнти з тривалим анамнезом прийому стероїдів, в яких сироваткова концентрація загального кальцію не перевищувала фізіологічної межі. Після призначення «Кальцій-Д₃ Нікомед» щодня особливо ретельно контролювали кальціємію та кальциурію, оскільки глюкокортикоїди здатні самостійно стимулювати гіперкальціємію. Результати дослідження представлено на рис. 3 і 4. Потрібно зазначити, що одній хворій препарат відмінили внаслідок гіперкальціємії (рі-

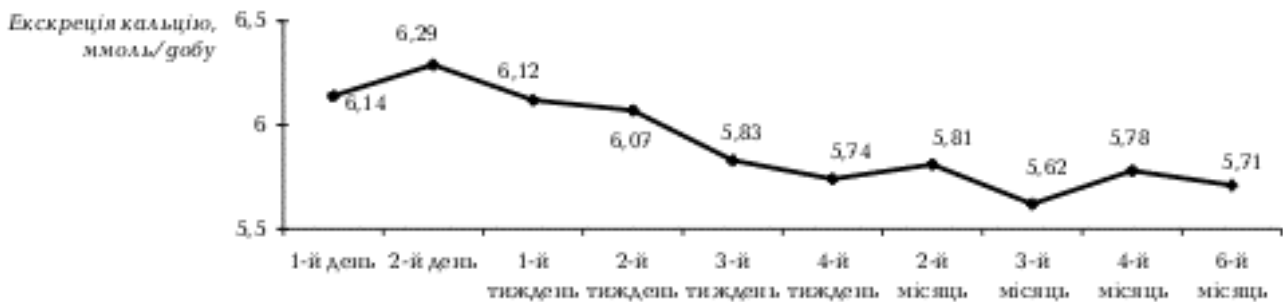


Рис. 2. Динаміка екскреції кальцію з сечею у хворих на ревматоїдний артрит упродовж терапії препаратом «Кальцій-Д₃ Нікомед»

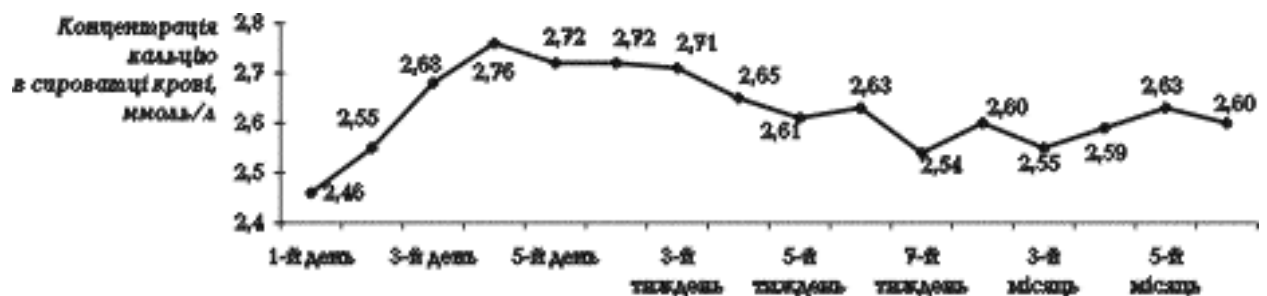


Рис. 3. Динаміка сироваткового вмісту загального кальцію у хворих із глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом упродовж терапії препаратом «Кальцій-Д₃ Нікомед»

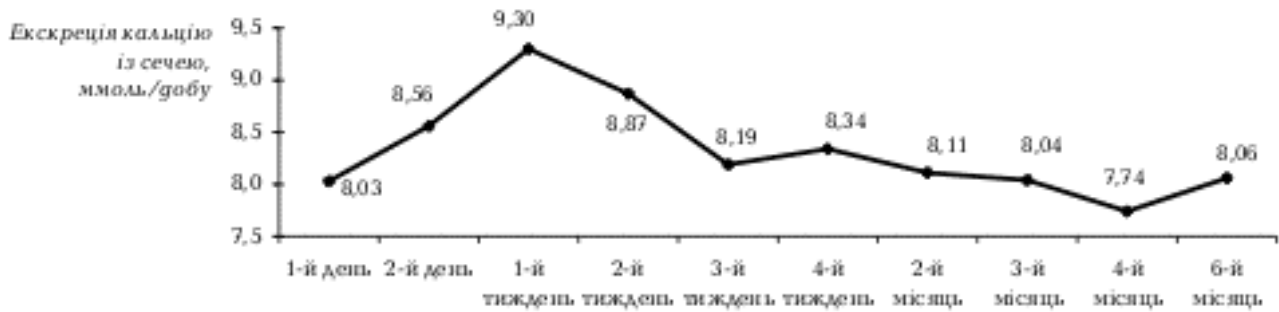


Рис. 4. Динаміка екскреції кальцію із сечею під впливом терапії препаратом «Кальцій-Д₃ Нікомед» у пацієнтів із глюкокортикоїд-індукованим остеопорозом

вень кальцію — 3,21 ммоль/л) та виражених скарг із боку травного каналу. В інших пацієнтів значних відхилень у обміні кальцію ми не зауважили.

Протягом періоду прийому «Кальцій-Д₃ Нікомед» спостерігалася вірогідна тенденція ($P < 0,05$) до зростання концентрації кальцію в сироватці крові до $(2,76 \pm 0,08)$ ммоль/л на 4-й день терапії. Це найвища концентрація кальцію, зафіксована нами за період спостереження. Далі вміст кальцію в сироватці крові знижувався, і з 2-го місяця лікування коливався у межах 2,54—2,63 ммоль/л. Вірогідних змін порівняно з початковим рівнем кальцію ми не зареєстрували ($P > 0,05$). Щодо екскреції кальцію із сечею, то на 2-й день після призначення препарату «Кальцій-Д₃ Нікомед» втрати збільшилися і становили $(8,56 \pm 2,13)$ ммоль/добу. Найвищі втрати кальцію із сечею спостерігалися наступного тижня після початку лікування — $(9,3 \pm 2,1)$ ммоль/добу ($P < 0,05$). У подальшому екскреція кальцію знижувалася і через 6 міс терапії поверталася до початкового рівня.

Таким чином, препарат «Кальцій-Д₃ Нікомед» можна широко використовувати в терапії хворих на РА із порушеннями структурно-функціонального стану кісткової тканини без постійного контролю за кальцієвим гомеостазом, оскільки побічних ефектів в разі призначення дози 1000 мг елементарного кальцію і 400 МО ергокальциферолу не виявлено.

Перспективи подальших досліджень полягатимуть у визначенні впливу на кальцієвий гомеостаз інших препаратів — активних метаболітів вітаміну

D з метою безпечного їхнього застосування у хворих на РА з остеопенічним синдромом і остеопорозом.

ВИСНОВКИ

1. Хворі на ревматоїдний артрит у зв'язку з розвитком остеопенічного синдрому і остеопорозу потребують профілактичних, а згодом і лікувальних заходів, спрямованих на запобігання втратам кісткової маси. Одним із найперспективніших напрямків профілактики й терапії вторинних форм остеопорозів є застосування препаратів вітаміну D.

2. Застосування препарату «Кальцій-Д₃ Нікомед» у дозі 2 таблетки на добу у хворих на ревматоїдний артрит не призводить до істотних порушень кальцієвого обміну, зокрема не стимулює розвитку гіперкальциурії і гіперкальціємії. Оскільки пацієнти з ревматоїдним артритом схильні до гіпокальціємії, що корелює з активністю запального процесу, «Кальцій-Д₃ Нікомед» нормалізує сироватковий рівень загального кальцію, сприяючи його підвищенню до 2,42—2,56 ммоль/л.

3. Застосування «Кальцій-Д₃ Нікомед» у хворих на ревматоїдний артрит, що тривало приймають глюкокортикоїди, так само не призводить до гіперкальциурії і гіперкальціємії.

4. Препарат «Кальцій-Д₃ Нікомед» можна використовувати в терапії хворих на ревматоїдний артрит із порушеннями структурно-функціонального стану кісткової тканини без постійного контролю за кальцієвим гомеостазом, оскільки побічних ефектів ми не виявили.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баженов А.Н., Трусов В.В. Ревматоидный артрит и остеопороз // *Клин. медицина.*— 1998.— № 7.— С. 15—20.
2. Бауман В.К. Биохимия и физиология витамина D. Рига: Зинатне, 1989.— 480 с.
3. Борткевич О.П. Состояние костной системы у больных ревматоидным артритом // *Укр. кардіол. журн.*— 1998.— № 9.— 76—78.
4. Головач І.Ю. Корекція порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини при ревматоїдному артриті із застосуванням альфакальцидолу // *Укр. мед. альманах.*— 1998.— № 4.С.— 79—81.

5. Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову. Пер. с англ. Е. Хануниковой. S.Y.S. Publishing.— М., 1996.— 140 с.

6. Насонов Е.Л. Роль кальция, витамина D и тиазидных диуретиков в профилактике и лечении остеопороза // *Рус. мед. журн.*— 1997.— № 5.— С. 978—982.

7. Насонов Е.Л. Дефицит кальция и витамина D: новые факты и гипотезы (обзор литературы) // *Остеопороз и остеопатии.*— 1998.— № 3.— С. 42—47.

8. Нейко С.М., Головач І.Ю. Вітамін D та його активні метаболіти: патогенетичні основи застосування при вторинному остеопорозі // *Пробл. остеології.*— 2000.— № 3 (1).— С. 44—50.

9. *Нейко Є.М., Головач І.Ю.* Вікові особливості формування ревматоїд-асоційованої остеопенії // Укр. ревматол. журн.— 2001.— № 2 (4).— С. 43—47.

10. *Никитинская О.А., Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И.* Результаты применения витамина альфа-D₃ для лечения сенильного остеопороза // Остеопороз и остеопатии.— 1998.— № 2.— С. 37—38.

11. *Поворознюк В.В., Нейко Є.М., Головач І.Ю.* Глюкокортикоїд-індукований остеопороз.— К.: ТМК, 2000.— 206 с.

12. *Шостак Н.А., Мурадянц А.А.* Ревматоїдний артрит и остеопороз // Рус. мед. журн.— 2004.— № 12 (5).— С. 154—158.

13. *Adachi J.D., Bensen W.G., Bianchi F. et al.* Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year follow up // J. Rheumatol.— 1996.— 23.— P. 995—1000.

14. *Brosch S., Redlich K., Pietschmann P.* Pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis // Acta Med Austriaca.— 2003.— 30 (1).— P. 1—5.

15. *Dawson-Hughes B.* Vitamin D and calcium: recommended intake for bone health // Osteoporosis Int.— 1998.— 8 (Suppl. 1).— P. 30—34.

16. *Haugeberg G., Orstavik R.E., Uhlig T. et al.* Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years // Arthritis Rheum.— 2004.— 46 (7).— P. 1720—1728.

17. *Gallacher J.C., Kinyamu H.K., Fowler S.E. et al.* Calcitropic hormones and bone markers in the elderly // J. Bone Miner. Res.— 1998.— 11.— P. 67—84.

18. *Ooms M.E., Roos J.C., Bezemer P.D. et al.* Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double blind trial // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 1995.— 80.— P. 1052—1058.

19. *Ringe J.D.* Therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium // Osteoporosis Int.— 1999.— 9, suppl. 1.— P. 17.

20. *Suzuki Y., Mizushima Y.* Osteoporosis in rheumatoid arthritis // Osteoporosis Int.— 1997.— 7 (1).— P. 217—222.

МОНІТОРИНГ СОСТОЯНИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

И.Ю. Головач

Одним из перспективных направлений лечения вторичных форм остеопороза, к которым относят ревматоид-ассоциированную остеопению и глюкокортикоид-индуцированный остеопороз, является применение комплексных препаратов кальция и витамина D. Мы исследовали влияние препарата «Кальций-D₃ Никомед» на кальциевый гомеостаз и частоту выявления побочных эффектов у 87 больных ревматоидным артритом; из них 48 пациент не применял системную терапию глюкокортикоидами, 39 больных — применяли ее. Наиболее частыми побочными эффектами при использовании препаратов витамина D является гиперкальциемия и гиперкальциурия, что значительно ограничивает широкое применение этих препаратов в клинической практике. Прием «Кальций-D₃ Никомед» в дозе 2 таблетки в сутки у больных ревматоидным артритом и глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом не приводил к существенным нарушениям кальциевого баланса, в частности не стимулировал развития гиперкальциемии и гиперкальциурии. Поскольку у пациентов с ревматоидным артритом наблюдается гипокальциемия, коррелирующая с активностью воспалительного процесса, этот препарат нормализует сывороточный уровень общего кальция. «Кальций-D₃ Никомед» можно использовать в лечении больных ревматоидным артритом со структурно-функциональными нарушениями костной ткани без постоянного контроля уровня кальция.

MONITORING OF THE STATE OF CALCIUM METABOLISM UNDER THE USE COMPLEX PREPARATION OF CALCIUM AND VITAMIN D OF IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

I.Yu. Golovach

One of the perspective trends in the treatment of secondary osteoporosis, to which rheumatoid-associated osteopenia and glucocorticoid-induced osteoporosis are referred, is the application of complex preparation of vitamin D and calcium. We investigated the effects of «Calcium-D₃ Nycomed» on calcium homeostasis and the frequency of side effects in 87 patients with rheumatoid arthritis, 48 of them don't receive system glucocorticoid therapy, and 39 patients do receive it. The most frequent side effects while applying preparation of vitamin D are hypercalcemia and hypercalciuria that considerably limit the application of these medications in clinical practice. The application of «Calcium-D₃ Nycomed» (2 tablets per day) in patients with rheumatoid arthritis and glucocorticoid-induced osteoporosis did not result in the significant calcium metabolism disorders, specifically it did not stimulate the development of hypercalciuria and hypercalcemia. Since the patients with rheumatoid arthritis have susceptibility to hypocalcemia, that correlate with the activity of the inflammatory process, the application of «Calcium-D₃ Nycomed» normalized serum total calcium level. «Calcium-D₃ Nycomed» can be used in the treatment of patients with rheumatoid arthritis with structural-functional disorders of bone-tissue condition without constant control of calcium level.