

КАЛЬЦИТОНИН — ГОРМОН И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

С.Н. Лукашов, С.А. Безбородько, И.П. Кувик

*Днепропетровский национальный университет
Днепропетровская многопрофильная городская клиническая больница № 4*

Ключевые слова: кальцитонин лосося, остеопороз, обмен кальция, остеокласты, резорбция костной ткани, паращитовидные железы.

В 1962 году Копп открыл гормон, снижающий уровень кальция в крови, назвав его кальцитонином [3]. Было показано, что перфузия паращитовидных и щитовидных желез собак кровью с высокой концентрацией кальция вызывает быстрый кратковременный гипокальциемический эффект, причем развивается он раньше, чем после полной паратиреоэктомии. Копп сделал вывод, что паращитовидные железы в ответ на гиперкальциемию секретируют кальцитонин и таким образом нормализуют концентрацию кальция в плазме. Мансон и соавторы [6] обратили внимание на то, что у крыс паратиреоэктомию путем электрокоагуляции вызывает более выраженную гипокальциемию, чем удаление и щитовидной, и паращитовидной желез вместе, что указывало на присутствие гипокальциемического фактора именно в щитовидной железе. Показав, что экстракты щитовидной железы действительно вызывают гипокальциемию, эти авторы назвали искомый фактор тирокальцитонином. Сегодня известно, что оба фактора представляют собой одно и то же вещество и что оно действительно вырабатывается в щитовидной железе. Однако за этим гормоном закрепилось название кальцитонин.

Кальцитонин вырабатывается и секретируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, которые развиваются в эмбриогенезе из эктодермы нервного гребешка. У позвоночных, не принадлежащих к классу млекопитающих, кальцитонин присутствует в ультимобранхиальных тельцах, расположенных вне щитовидной железы. У человека С-клетки локализируются не только в щитовидной железе, но и в паращитовидных железах, а также в тимусе.

Кальцитонин — это одноцепочный пептид из 32 аминокислот. Восемь из них, включая С-концевой пролинамид и цистеины в положениях 1 и 7 (образующие дисульфидный мостик), консервативны и необходимы для проявления биологической активности гормона. Аминокислотные остатки середины молекулы (в положениях 10—27) ва-

риабельны и, по-видимому, влияют на активность и продолжительность действия кальцитонина. Кальцитонины, выделенные из ультимобранхиальных телец лосося и угря, обладают большей активностью *in vivo* и *in vitro*, чем гормон из щитовидных желез млекопитающих, и отличаются от кальцитонина человека аминокислотными остатками соответственно в положениях 13 и 16.

У человека кальцитонин образуется из пропептида, состоящего из 135 аминокислотных остатков. Из того же пропептида образуются еще два пептида, биологическая роль которых неизвестна. Ген кальцитонина содержит шесть экзонов. Сам кальцитонин кодируется 4-м экзоном. В С-клетках сплайсинг происходит таким образом, что в конечной матричной рибонуклеиновой кислоте (мРНК) представлены только первые четыре экзона. В нервных же клетках последовательность, соответствующая 4-му экзону, вырезается, и в конечной мРНК представлены экзоны 1—3, 5 и 6.

В плазме присутствуют различные формы кальцитонина, включая высокомолекулярные агрегаты и перекрестно связанные молекулы. Это затрудняет разработку надежных иммунологических методов его определения. Предложены методы определения интактного мономерного пептида [1].

Синтез и секреция кальцитонина регулируются концентрацией ионизированного кальция в плазме. При высокой концентрации секреция кальцитонина возрастает, а при низкой — снижается или прекращается. У человека нормальная концентрация кальцитонина не достигает и 10 пг/мл [1]. У женщин его средняя концентрация и реакция на стимуляторы секреции (пентагастрин и кальций) меньше, чем у мужчин. Период полувыведения кальцитонина в крови равен примерно 10 мин.

Секреция кальцитонина стимулируется многими факторами, включая катехоламины, глюкагон, гастрин и холецистокинин, но их роль в физиологической регуляции секреции кальцитонина сомнительна. При медулярном раке щитовидной железы в плазме, моче и опухолевой ткани больных

концентрації кальцитонина очень высоки (в 50—5000 раз выше нормы). Эта опухоль развивается из парафолликулярных клеток; все ее проявления связаны с избытком кальцитонина. Для диагностики обычно проводят пробу с пентагастрином или кальцием: сравнивают уровни кальцитонина плазмы до и после инфузии пентагастрина или кальция глюконата [10]. Поскольку одна из форм медулярного рака щитовидной железы наследуется как доминантный признак (при множественной эндокринной неоплазии типа II), соответствующие исследования необходимо регулярно проводить у родственников больного, начиная с раннего детства [9]. В большинстве случаев множественной эндокринной неоплазии II обнаружена мутация протоонкогена RET; это позволяет надеяться, что на смену пробам с пентагастрином и кальцием придет генодиагностика [2, 4].

Механизм действия кальцитонина заключается в снижении концентрации кальция и фосфата в крови преимущественно за счет прямого угнетающего действия на остеокласты, а следовательно — на резорбцию костной ткани [7].

Хотя кальцитонин противодействует усилению резорбции костной ткани под влиянием паратгормона (ПТГ), его нельзя считать ингибитором всех эффектов ПТГ. Так, кальцитонин не препятствует активирующему действию ПТГ ни на аденилатциклазу, ни на поглощение кальция костной тканью. Ингибиторы синтеза рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белка не блокируют действия кальцитонина. Кальцитонин непосредственно взаимодействует с рецепторами остеокластов, быстро и значительно уменьшая площадь гофрированной мембраны и тем самым — интенсивность резорбции.

Подавление резорбции костной ткани приводит к снижению экскреции кальция, магния и гидроксипролина с мочой. Концентрация фосфата в плазме снижается — как из-за уменьшенной мобилизации из костей, так и вследствие увеличенной экскреции с мочой. Прямое действие кальцитонина на почки у разных видов неодинаковое. У человека этот гормон стимулирует экскрецию кальция, фосфата и натрия. По крайней мере, некоторые из эффектов кальцитонина на почки и костную ткань опосредуются циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) [5, 8]. Биологическую активность препаратов кальцитонина определяют по их способности снижать концентрацию кальция в плазме крыс. Кальцитонин лосося производит больший лечебный эффект, чем гормон человека, отчасти потому, что обладает большим периодом полувыведения.

Кальцитонин снижает концентрацию кальция и фосфата у больных с гиперкальциемией в течение 6—10 ч после однократного введения. Этот эффект связан с подавлением резорбции костей и особенно выражен при высокой исходной скорости обновления костной ткани.

Разработаны синтетические методы получения кальцитонина. Известны восемь типов кальцитонина, в медицинской практике наиболее распространены синтетический кальцитонин лосося, каль-

цитонин свиньи и рекомбинантный человеческий кальцитонин.

Активность препарата выражается в единицах действия (ЕД) или международных единицах (МЕ) и определяется с помощью биологического или радиоиммунологического метода. При определении активности биологическим методом за 1 ЕД принимают количество гормона, вызывающее в определенных условиях опыта снижение содержания кальция в крови на 10 % у крыс. 1 МЕ соответствует 0,2 мкг чистого пептида (синтетического кальцитонина лосося). Препараты кальцитонина применяют парентерально (в связи с гидролизом в желудке) и интернально.

Имеются данные о том, что при использовании кальцитонина лосося в форме назального спрея у пациентов с болезнью Педжетта предшествующее применение бифосфонатов снижало антирезорбтивный эффект кальцитонина.

Кратковременное применение кальцитонина уменьшает желудочную секрецию и экзокринную функцию поджелудочной железы. Оказывает анальгезирующее действие, особенно при болях костного происхождения (в результате влияния на ЦНС).

При парентеральном введении биодоступность составляет около 70 %, как после внутримышечной, так и после подкожной инъекции. T_{max} — 16—25 мин. Связывание с белками плазмы — 30—40 %. Кажущийся объем распределения — 0,15—0,3 л/кг. Интенсивно биотрансформируется (протеолиз) преимущественно в почках, а также в крови и периферических тканях. Период полувыведения — 43 мин. Не отмечается кумуляции при интраназальном введении с 10-часовым интервалом в течение периода до 15 дней.

Современные сферы применения препарата: системные заболевания с перестройкой скелета (болезнь Педжетта, несовершенный остеогенез, спонтанное рассасывание костей, асептический некроз головки бедренной кости); остеопороз стероидный, паратиреоидный; фиброзная дисплазия, травматическое повреждение костей с осложненным течением процесса репарации (замедленное сращение переломов); остеомиелит (травматический, лучевой), зональная патологическая перестройка костей у спортсменов, пародонтоз, синдром Зудека, семейная гиперфосфатемия, гиперкальциемия различного генеза (в том числе идиопатическая гиперкальциемия новорожденных), тиреотоксикоз, миелома, костные метастазы, гипервитаминоз D, профилактика костных нарушений в результате длительной иммобилизации; боль в костях, связанная с остеолизом и/или остеопенией; острый панкреатит (в составе комбинированной терапии).

К поздним метаболическим нарушениям относится постменопаузальный остеопороз. Костная масса достигает максимума к 30 годам, после чего начинается медленная ее потеря — примерно на 0,1—1 % в год. В первые 5 лет после менопаузы такая потеря ускоряется, и к 70 годам женщина теряет около 50 % костной массы.

Необходимы инструментальное и лабораторное исследования с целью решения вопроса о назначении заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Следует отметить, что ЗГТ является эффективным средством профилактики нарушения обмена кальция и развития остеопороза только в течение климактерического периода, который состоит из пременопаузального, менопаузального и постменопаузального периодов. Кроме этого, следует учитывать, что существуют противопоказания к ЗГТ, обусловленные целым рядом заболеваний.

Противопоказания для назначения эстрогенов: рак молочной железы в анамнезе; рак эндометрия в анамнезе; тяжелая дисфункция печени; порфирия; эстрогензависимые опухоли в анамнезе.

Противопоказанием для назначения гестагенов является менингиома. В таких случаях пациенткам с нарушенным обменом кальция и признаками остеопороза необходимо применять другие препараты, корригирующие обмен кальция и процесс ремоделирования костной ткани.

Среди патогенетических средств профилактики и лечения остеопороза целесообразно использовать препараты с преимущественным угнетением костной резорбции — эстрогенные гормоны и кальцитонины.

Применение в период беременности возможно только в случае, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода (адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения у беременных не проводили), использование в виде спрея при беременности не показано.

Не следует применять в период грудного вскармливания (неизвестно, проникает ли кальцитонин в грудное молоко женщин; показано, что он ингибирует лактацию у животных).

О случаях лекарственного взаимодействия с кальцитонином лосося не сообщалось. При лечении гиперкальциемии одновременное применение кальцийсодержащих лекарственных средств или витамина D может противодействовать эффекту кальцитонина; при лечении других состояний кальцийсодержащие препараты можно принимать через 4 ч после кальцитонина.

Возможны следующие симптомы передозировки: признаки гипокальциемии (парестезии, подергивание мышц). При подкожном введении кальцитонина (лосося) в дозе 1000 МЕ отмечались только тошнота и рвота. При дозах до 32 МЕ/(кг·сут) в течение 1—2 дней дополнительных побочных эффектов не зарегистрировано. Данные длительного применения в высоких дозах недостаточны для оценки токсичности.

При интраназальном применении случаев передозировки и серьезных побочных реакций, связанных

с использованием высоких доз, не отмечено. Имеются сообщения об однократной аппликации назального спрея кальцитонина лосося в дозе 1600 МЕ и применении в дозе 800 МЕ/сут в течение 3 дней, при этом серьезных побочных эффектов отмечено не было. О развитии гипокальциемической тетании при применении назального спрея не сообщалось.

Лечение симптоматическое. Парентеральное введение кальция глюконата.

При гиперкальциемии кальцитонин вводят подкожно, внутримышечно. Дозы кальцитонина лосося — от 100 МЕ до 8 МЕ/кг каждые 12 ч. При болезни Педжетта лечение начинают со 100 МЕ/сут. При достижении эффекта дозу снижают, для поддерживающей терапии обычно достаточно вводить по 50 МЕ 3 раза в неделю. При постклимактерическом остеопорозе кальцитонин лосося назначают в виде аэрозоля для интраназального введения 1 раз в сутки.

В клинических испытаниях и маркетинговых исследованиях кальцитонина лосося в форме назального спрея серьезных реакций аллергического типа не отмечали.

При болезни Педжетта и других хронических состояниях, характеризующихся повышенным обменом в костной ткани, на фоне лечения кальцитонином существенно снижает уровень фосфатазы щелочной (ФЩ) в сыворотке (отражает снижение костной резорбции, в частности, расщепления коллагена). Наиболее выраженное снижение этих показателей, отражающих положительный эффект терапии, отмечается через 6—24 мес лечения. Следует контролировать уровень ФЩ в сыворотке крови и суточное выведение с мочой гидроксипролина до начала лечения, регулярно в первые 3 мес лечения и каждые 3—6 мес в ходе длительного лечения.

При назначении терапии пациентам с гиперкальциемией необходим систематический контроль уровня кальция в крови.

При лечении остеопороза необходимо одновременно с кальцитонином обеспечить достаточное поступление в организм кальция и витамина D (с целью профилактики прогрессивной потери костной массы).

В собственном клиническом опыте авторы использовали «Кальцитонин-Ратиофарм» у 3 пациентов с острым панкреатитом, у 7 — с остеопорозом различного генеза, у 6 — с пролонгированной иммобилизацией, у 2 — с ретардацией костной мозоли, у 9 — с костными метастазами, у 1 больного с асептическим некрозом головки бедренной кости.

Высокий уровень лечебной эффективности, хорошая переносимость, отсутствие значительного побочного действия позволяет рекомендовать «Кальцитонин-Ратиофарм» в качестве препарата выбора для широкого клинического применения.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Body J.J., Heath H. Estimates of circulating monometric calcitonin: physiological studies in normal and thyroidectomized man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 1983.— Vol. 57.— P. 897—903.
2. Carlson K.M., Dou S., Chi D. et al. Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*— 1994.— Vol. 91.— P. 1579—1583.
3. Copp D.H. Parathyroids, calcitonin, and control of plasma calcium. *Recent Prog. // Horm. Res.*— 1964.— Vol. 20.— P. 59—88.
4. Donis-Keller H., Dou S., Chi D. et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC // *Hum. Mol. Genet.*— 1993.— Vol. 2.— P. 851—856.
5. Heersche J.N., Marcus R., Aurbach G.D. Calcitonin and the formation of 3',5'-AMP in bone and kidney // *Endocrinology.*— 1974.— Vol. 94.— P. 241—247.
6. Hirsch P.F., Gauthier G.F., Munson P.C. Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats // *Endocrinology.*— 1963.— Vol. 73.— P. 244—252.
7. MacIntyre I., Boss S., Troughton V.A. Parathyroid hormone and magnesium homeostasis // *Nature.*— 1963.— Vol. 198.— P. 1058—1060.
8. Murad F., Brewer H.B.Jr., Vaughan M. Effect of thyrocalcitonin on adenosine 3',5'-cyclic phosphoate formation by rat kidney and bone // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*— 1970.— Vol. 65.— P. 446—453.
9. Tashjian A.H.Jr., Wolfe H.J., Voelkel E.F. Human calcitonin. Immunologic assay, cytologic localization and studies on medullary thyroid carcinoma // *Am. J. Med.*— 1974.— Vol. 56.— P. 840—849.
10. Wells S.A.Jr., Baylin S.B., Lineham W.M. et al. Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland // *Ann.Surg.*— 1978.— Vol. 188.— P. 139—141.

КАЛЬЦИТОНИН — ГОРМОН ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

С.Н. Лукашов, С.А. Безбородько, И.П. Кувик

Вивчали ефект впливу кальцитоніну лосося («Кальцитонін-Ратіофарм»), як головного чинника регуляції мінерального обміну в кістковій тканині, на зменшення резорбції кісткової тканини та гомеостаз кальцію у цілому в пацієнтів у разі різних захворювань, що спричинили остеопороз. Позитивний ефект «Кальцитоніну-Ратіофарму» для лікування захворювань з перебудовою скелета робить його препаратом вибору для уповільнення резорбції кісткової маси.

CALCITONIN – HORMONE AND MEDICINAL PRODUCT

S.N. Lukashov, S.A. Bezborod'ko, I.P. Kuvyk

The study has been held for the effects of a salmon calcitonin (Calcitonin-Ratiopharm) as the basic regulatory factor in the bone tissue mineral exchange as regards the reduction of bone resorption and calcium homeostasis in general in patients with various diseases resulting in osteoporosis. The positive effect of Calcitonin-Ratiopharm in the treatment of the diseases with skeleton restructuring makes it as a drug of choice for the lowering of the bone mass resorption.