

# Альфакальцидол в клинической практике: фокус на эффективность и безопасность российского воспроизведенного препарата

Торопцова Н.В., Козырева М.В., Добровольская О.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва  
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Наиболее важными факторами, определяющими риск возникновения перелома, являются наличие остеопороза (ОП) и риск падения. Для снижения этого риска, помимо адекватных физических нагрузок, необходимо использование препаратов, положительно влияющих на силу и работоспособность скелетных мышц. И ключевую роль здесь играют препараты витамина D.

**Цель** исследования – изучить переносимость, безопасность и влияние отечественного воспроизведенного лекарственного препарата Альфакальцидол Канон на функциональный статус пациентов со сниженной минеральной плотностью костей в клинической практике.

**Материал и методы.** В исследование включено 30 женщин с ОП или остеопенией, имевших высокий риск падений (средний возраст –  $68,0 \pm 7,2$  года), которые принимали Альфакальцидол Канон в дозе 1 мкг 1 раз в сутки в течение 3 мес. В течение наблюдения было запланировано 4 визита к врачу, в ходе которых проводили лабораторное обследование, фиксировали падения и переломы, неблагоприятные реакции (НР), а также приверженность лечению. Во время первого и последнего визитов оценивали качество жизни по EQ-5D, функциональный статус скелетных мышц, а на момент последнего визита – также и переносимость препарата.

**Результаты и обсуждение.** На фоне трехмесячной терапии отмечалось увеличение силы мышц доминантной руки в среднем на 15,4% ( $p=0,00002$ ). Уменьшилось время выполнения тестов «Встать со стула» и «Встань и иди» на 17,4% ( $p=0,000012$ ) и 13,6% ( $p=0,00004$ ) соответственно. Увеличилась скорость ходьбы на 4 м в среднем на 13,9% ( $p=0,000013$ ), этот показатель улучшился у 26 (86,7%) женщин. Повысился общий счет выполнения комплекса тестов SPPB в среднем на 12,5% ( $p=0,000001$ ), а достижение лучших результатов отмечено у 23 (76,7%) пациенток. Случаев гиперкальциемии, гиперфосфатемии и гипермагниемии не выявлено, у 1 пациентки обнаружена гиперкальциурия. Падения зарегистрированы у 2 (6,7%) женщин, имевших падения в предшествующем году. У 1 пациентки при падении произошел перелом шейки плечевой кости. НР возникли в 3 (10%) случаях, в 1 из которых препарат был отменен. Отличная переносимость препарата наблюдалась у 90% женщин. Комплаентность составила в среднем 94,3%.

**Заключение.** Альфакальцидол Канон является безопасным и эффективным препаратом и может использоваться для улучшения физической работоспособности скелетной мускулатуры у пациентов с высоким риском падений.

**Ключевые слова:** риск падений; альфакальцидол; физическая работоспособность; сила мышц; профилактика падений.

**Контакты:** Наталья Владимировна Торопцова; [torop@irramn.ru](mailto:torop@irramn.ru)

**Для ссылки:** Торопцова НВ, Козырева МВ, Добровольская ОВ. Альфакальцидол в клинической практике: фокус на эффективность и безопасность российского воспроизведенного препарата. Современная ревматология. 2024;18(2):62–69. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-62-69

## *Alfacalcidol in clinical practice: focus on the efficacy and safety of the Russian generic drug* *Toroptsova N.V., Kozyreva M.V., Dobrovolskaya O.V.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

The most important factors that determine the risk of fractures are not only the presence of osteoporosis (OP), but also the risk of falls. In addition to sufficient physical activity, medications are needed that have a positive effect on the strength and functional performance of the skeletal muscles. Vitamin D supplements play a key role in this therapeutic approach.

**Objective:** to investigate the tolerability, safety and efficacy of the generic drug Alfacalcidol Canon on the functional status of patients with reduced bone mineral density in clinical practice.

**Material and methods.** The study involved 30 women with OP or osteopenia who were at high risk of falls (mean age  $68.0 \pm 7.2$  years) and who were administered Alfacalcidol Canon at a dose of 1 mcg/day for 3 months. The follow-up period included 4 visits to the clinic, during which laboratory tests were performed and falls and fractures, adverse reactions and patients' adherence to treatment were registered. At the first and last visits, quality of life was assessed using the EQ-5D and the functional status of the skeletal muscles was examined. At the 4th visit, the tolerability of the medication was assessed.

**Results and discussion.** After 3 months of therapy, an increase in muscle strength of the dominant arm was observed by an average of 15.4% ( $p=0.00002$ ). The time for the "Chair Stand Test" and the "Time up and go" test decreased by 17.4% ( $p=0.000012$ ) and 13.6% ( $p=0.00004$ ) respectively. The gait speed test increased on average by 13.9% ( $p=0.000013$ ), it increased in 26 (86.7%) women. The SPPB test score increased on average by 12.5% ( $p=0.000001$ ), and achievement of the best indicators was found in 23 (76.7%) women. There were no cases of hypercal-

*emia, hyperphosphatemia and hypermagnesemia, but 1 case of hypercalciuria was detected. Falls occurred in 2 women (6.7%) who had fallen in the previous year, one of whom suffered a fracture of humeral neck. Adverse reactions were observed in 3 (10%) women, one of whom stopped taking the drug. 90% of the patients tolerated the treatment excellently. The average compliance rate was 94.3%.*

**Conclusion.** *Alfacalcidol Canon is a safe and effective drug that can be used to improve the physical performance of skeletal muscles in patients with a high risk of falls.*

**Keywords:** *risk of falls; alfacalcidol; physical performance; muscle strength; fall prevention.*

**Contact:** *Natalya Vladimirovna Toroptsova; torop@irramn.ru*

**For reference:** *Toroptsova NV, Kozyreva MV, Dobrovolskaya OV. Alfacalcidol in clinical practice: focus on the efficacy and safety of the Russian generic drug. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(2):62–69. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-2-62-69*

Остеопороз (ОП) — одна из основных причин заболеваемости и смертности пожилых людей во всем мире, а его профилактика с целью предотвращения переломов — одно из важнейших условий поддержания качественной и независимой жизни этой когорты населения и снижения затрат системы здравоохранения на лечение и реабилитацию пациентов с низкоэнергетическими переломами.

Главными факторами, определяющими риск возникновения перелома, являются наличие ОП и риск падений, причем большинство переломов происходят при падении с высоты собственного роста или меньше. Многие люди не воспринимают падения как серьезную проблему, связанную с состоянием здоровья, даже если сознают, что падений можно избежать [1]. Только менее 10% пожилых лиц считают, что важно не допускать падений и связанных с ними травм [2]. В то же время у трети людей старше 65 лет регистрировался хотя бы один случай падения в год, при этом вероятность повторного падения в течение следующего года возрастала в 2–3 раза [3].

Существует большое число факторов, которые могут способствовать повышению риска падений. Одним из них является дефицит витамина D, который широко распространен в нашей стране и во всем мире [4]. Низкий уровень витамина D может оказывать влияние на мышечную систему, что проявляется слабостью мышц проксимальных отделов конечностей, трудностью при подъеме из положения сидя и поднятии различных предметов, замедлением скорости ходьбы.

Важно как можно раньше выявлять лиц с высоким риском падений для проведения профилактики. С этой целью используются анкеты и тесты, которые позволяют в клинической практике обнаружить лиц с высоким риском падений, а также функциональные тесты для оценки способности пациента поддерживать равновесие, устойчивость при ходьбе, силы мышц и выносливости [5].

Комплексная стратегия борьбы с таким разрушительным заболеванием, как ОП, должна быть направлена на снижение риска падений. Физические упражнения уменьшают его на 14%, однако сразу после прекращения регулярных занятий риск падений возвращается.

Помимо адекватных физических нагрузок, используются препараты, положительно влияющие на функцию мышц и осанку, среди которых ключевую роль играют плейотропный D-гормон кальцитриол и его активный аналог альфакальцидол [6].

Альфакальцидол ( $1\alpha[\text{OH}]\text{D}_3$ ) синтезируется в виде неактивного прогормона и полностью трансформируется в

печени в D-гормон (кальцитриол;  $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ ). Альфакальцидол стимулирует активное усвоение кальция и фосфатов, улучшает минерализацию скелета и способствует нормальному нервно-мышечному функционированию.

Активные метаболиты витамина D косвенно подавляют выработку паратормона (ПТГ), увеличивая абсорбцию кальция в кишечнике и уменьшая негативное влияние повышенного уровня ПТГ на кости и мышцы. D-гормон также снижает высвобождение провоспалительных цитокинов, которые являются факторами активации остеокластов и резорбции кости, а также атрофии мышц [7].

Исследование биооптатов мышц показало, что лечение пациентов с ОП альфакальцидолом в дозе 1 мг/сут в течение 3–6 мес вызывало значительное увеличение относительного количества и площади поперечного сечения быстросокращающихся волокон типа ПА, которые отвечают за быстрые реакции в организме [8]. В другой работе было продемонстрировано, что прием альфакальцидола на протяжении 6 мес значительно улучшал мышечную силу и функциональные возможности у пожилых женщин с дефицитом витамина D [9].

В настоящее время в России зарегистрировано несколько препаратов альфакальцидола, одним из которых является отечественный Альфакальцидол Канон<sup>1</sup>.

**Цель исследования** — изучить переносимость, безопасность и влияние отечественного воспроизведенного лекарственного препарата Альфакальцидол Канон на функциональный статус пациентов со сниженной минеральной плотностью костей (МПК) в клинической практике.

**Материал и методы.** В наблюдении участвовали женщины, удовлетворявшие критериям включения: возраст 45–85 лет, постменопауза не менее 2 лет, или возраст 30–75 лет и лечение глюкокортикоидами, наличие ранее диагностированного ОП или остеопении, высокий риск падений, выявленный при скрининге, или падения в течение последних 12 мес.

**Критерии невключения:** прием антиостеопоротических препаратов, тиазидных диуретиков и сердечных гликозидов на момент скрининга; наличие злокачественных новообразований в анамнезе в последние 5 лет; почечной остеодистрофии, мочекаменной болезни с отхождением камней, хронической почечной недостаточности IV–V стадии; активного заболевания печени; алкоголизм; наличие нарушения мозгового кровообращения; гранулематозного заболевания (туберкулез, саркоидоз и др.); первичного гиперпаратиреоза или тиреотоксикоза; неспособность самостоятельно передвигаться; выявленные во время визита скрининга гипер-

<sup>1</sup>ЗАО «Канонфарма продакшн» (Россия; регистрационное удостоверение ЛП-007334).

Таблица 1. Характеристика пациенток при включении в наблюдательную программу  
Table 1. Characteristics of the patients on admission to the observation program

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	68,0 $\pm$ 7,2
Рост, м, $M \pm \sigma$	1,61 $\pm$ 0,05
Масса тела, кг, $M \pm \sigma$	65,5 $\pm$ 10,6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , $M \pm \sigma$	25,4 $\pm$ 4,0
Возраст наступления менопаузы, годы, $M \pm \sigma$	49,6 $\pm$ 4,1
Продолжительность постменопаузы, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	20 [13; 24]
Число сопутствующих заболеваний, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1; 3]
Сопутствующие заболевания, n (%):	
АГ	16 (53,3)
ИБС	3 (10)
ОА	11 (36,7)
РА	5 (16,7)
заболевания ЖКТ	13 (43,3)
заболевания щитовидной железы	10 (33,3)
варикозная болезнь	4 (13,3)
другие	12 (40)
Падения в течение предшествующего года, n (%)	18 (60)
ОП, n (%)	22 (73,3)
Остеопения, n (%):	8 (26,7)
Переломы, n (%), в том числе:	17 (56,6)
позвонок	1 (3,3)
периферических костей,	13 (43,3)
из них >1 перелома периферических костей	7 (23,3)
перелом позвонка + периферической кости	3 (10)
Боль в спине, n (%), в том числе:	23 (76,7)
грудной отдел	15 (50,0)
поясничный отдел	18 (60,0)
Интенсивность боли в спине по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$ :	
грудной отдел	45,5 $\pm$ 16,7
поясничный отдел	50,1 $\pm$ 21,2
Потребление кальция с пищей, мг, $M \pm \sigma$	585 $\pm$ 199
АД, мм рт. ст., $M \pm \sigma$ :	
систолическое	116 $\pm$ 13
диастолическое	73 $\pm$ 9
ЧСС в минуту, $M \pm \sigma$	70 $\pm$ 8
Биохимический анализ крови, $M \pm \sigma$ :	
кальций общий, ммоль/л	2,42 $\pm$ 0,09
фосфор, ммоль/л	1,20 $\pm$ 0,13
магний, ммоль/л	0,82 $\pm$ 0,06
щелочная фосфатаза, ед/л	73,8 $\pm$ 23,0
креатинин, мкмоль/л	76,2 $\pm$ 8,5
клиренс креатинина, мл/мин	64,0 $\pm$ 9,8
25(ОН)D, нг/мл	35,4 $\pm$ 14,3
ПТГ, пг/мл	44,9 $\pm$ 17,6
Биохимический анализ мочи, $M \pm \sigma$ :	
кальций, ммоль	2,71 $\pm$ 1,65
креатинин, ммоль	6,20 $\pm$ 2,96
кальций/креатинин	0,46 $\pm$ 0,23

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; РА – ревматоидный артрит; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЧСС – число сердечных сокращений.

фосфатемия, гиперкальциемия, гипермагниемия, клиренс креатинина <30 мл/мин; дефицит витамина D (<10 нг/мл) и гипервитаминоз D; гиперкальциурия.

Проведение наблюдательной программы было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол № 14 от 15.06.2023). Участие в наблюдательной программе было добровольным, и пациенты могли отказаться от него на любой стадии.

Препарат Альфакальцидол Канон применялся в дозе 1 мкг 1 раз в сутки в течение 3 мес.

В течение наблюдения было запланировано 4 визита в клинику. Во время визита скрининга все больные получали информацию для пациента и подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проводился сбор анамнеза, проверялось соответствие критериям включения и отсутствие критериев невключения, оценивался риск падений с помощью «Анкеты риска падений», которая состоит из 12 вопросов [10]. При наборе  $\geq 4$  баллов риск падений считается высоким.

Визит 1 проходил после получения результатов анализов и проверки критериев невключения. На этом этапе осуществлялись сбор антропометрических данных, оценка боли в спине по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), определение мышечной силы с помощью кистевого динамометра, выполнение функциональных тестов «Встать со стула», «Встань и иди», краткой батареи тестов физической работоспособности (Short Physical Performance Battery, SPPB), регистрировалась скорость ходьбы на 4 м, заполнялись опросник качества жизни EQ-5D и анкета для оценки потребления кальция с продуктами питания.

Визит 2 состоялся через 1 мес, а завершающий визит 3 – через 3 мес после включения в наблюдательную программу. В ходе этих визитов фиксировались неблагоприятные реакции (НР), падения и переломы, возникшие на фоне терапии.

Во время визита 3 оценивались боль в спине по ВАШ, потребление кальция, качество жизни, функциональный статус. Для определения переносимости препарата использовались следующие градации: отличная (нет

Таблица 2. Динамика биохимических показателей сыворотки крови и мочи на фоне приема препарата Альфакальцидол Канон,  $M \pm \sigma$   
 Table 2. Dynamics of biochemical parameters of blood serum and urine while taking the drug Alfacalcidol Canon,  $M \pm \sigma$

Показатель	Визит скрининга	Визит 2	Визит 3
<b>Сыворотка крови</b>			
Кальций общий, ммоль/л	2,42±0,09	2,43 ±0,11	2,45±0,13
Фосфор, ммоль/л	1,20±0,13	1,18±0,20	1,16±0,16
Магний, ммоль/л	0,82±0,06	0,83±0,06	0,83±0,11
Щелочная фосфатаза, ед/л	73,8±23,0	80,4±28,5	75,0± 20,4
Креатинин, мкмоль/л	76,2±8,5	70,6±10,5*	73,0±13,0
Клиренс креатинина, мл/мин	64,0±9,8	67,7±11,8	66,0±13,1
25(ОН)D, нг/мл	35,4±14,3	—	—
ПТГ, пг/мл	44,9±17,6	—	42,1±18,8
<b>Моча</b>			
Кальций, ммоль	2,71±1,65	3,14±1,27	2,91±1,63
Креатинин, ммоль	6,20±2,96	6,56±4,01	7,35±4,98
Кальций/креатинин	0,45±0,21	0,56±0,23*	0,48±0,26

\* $p < 0,05$ .

жалоб); хорошая (жалобы появлялись при активном опросе); удовлетворительная (больные самостоятельно предъявляли жалобы, но отмены препарата не требовалось) и плохая (больные самостоятельно предъявляли жалобы, и препарат был отменен).

На момент визита скрининга и визитов 2 и 3 выполняли биохимическое исследование крови с определением концентрации общего кальция, фосфора, магния, щелочной фосфатазы, креатинина, 25(ОН)D и ПТГ, а также анализ мочи на кальций и креатинин. При визитах 2 и 3 подсчитывали комплаентность пациента по формуле:

*комплаентность* = количество таблеток, принятых пациентом/рассчитанное количество таблеток, которое пациент должен был принять за данный период  $\times 100$ .

Комплаентными считались женщины, принявшие  $\geq 80\%$  препарата Альфакальцидол Канон.

Наблюдательная программа проводилась с сентября 2023 г. по январь 2024 г.

*Статистическая обработка данных* выполнена с использованием программы Statistica for Windows (версия 10). В статистический анализ включены данные всех пациенток, которые получили хотя бы одну дозу препарата и имели хотя бы одну оценку после исходной по параметрам эффективности и безопасности. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот, количественные – в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении или в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]) при ненормальном распределении. Использовались параметрический (критерий Стьюдента) и непараметрический (критерий Уилкоксона) методы сравнения в зависимости от типа распределения переменных. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В скрининге участвовали 33 женщины, удовлетворявшие критериям включения. После лабораторного

обследования 3 пациентки выбыли в связи с наличием у них критериев не включения: у одной женщины выявлен первичный гиперпаратиреоз, у второй – тяжелый дефицит витамина D, а у третьей – гиперкальциурия. В итоге в наблюдательную программу отобрано 30 женщин, удовлетворявших критериям включения и не имевших критериев не включения (табл. 1). Средний возраст пациенток составил  $68,0 \pm 7,2$  года (66,7% из них были старше 65 лет), все они находились в постменопаузальном периоде, медиана продолжительности которого составила 20 [13; 24] лет. 22 женщины имели ОП, 8 – остеопению по данным рентгеновской денситометрии, проведенной при скрининговом визите. Медиана числа сопутствующих заболеваний – 2,5 [1; 3], наиболее часто фиксировались артериальная гипертензия (АГ), остеоартрит (ОА), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; в большинстве случаев встречался хронический гастрит – в 23,3%), а также патология щитовидной железы (гипотиреоз, узловой зоб и аутоиммунный тиреоидит). Другие заболевания наблюдались в 1–2 случаях.

Высокий риск падений по «Анкете риска падений» был у всех пациенток, а падения в течение предшествующего года отмечали 60% из них. Переломы в анамнезе имели 17 (56,6%) женщин: позвонка – 4 (13,3%), периферических костей – 16 (53,3%), в том числе более одного перелома – 10 (62,5%).

На боль в спине предъявляли жалобы 23 (76,7%) пациентки, при этом у 10 (33,3%) из них она локализовалась в двух отделах позвоночника, у 5 (16,7%) – только в грудном, а у 8 (26,7%) – только в поясничном отделе. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в грудном отделе составила в среднем  $45,5 \pm 16,7$  мм (min 23,0; max 80,0 мм), а в поясничном отделе –  $50,1 \pm 21,2$  мм (min 10,0; max 85,0 мм).

Ни у одной пациентки не было биохимических показателей крови и мочи, выходящих за пределы референсных

Таблица 3. Сила и работоспособность скелетных мышц на фоне приема препарата Альфакальцидол Канон  
Table 3. Strength and functional performance of skeletal muscles during the intake of the drug Alfacalcidol Canon

Показатель	Визит 1 <sup>#</sup>	Визит 3 <sup>#</sup>	Δ показателей (визит 3), % <sup>##</sup>
Кистевая динамометрия, кг:			
справа	16,8±6,5	19,5±6,2*	+15,4 [3,6; 27,2]*
слева	16,2±6,8	17,4±7,1	+6,7 [0,5; 31,3]
Тест «Встать со стула», с	18,1±5,4	14,6±3,9*	-17,4±15,6*
Тест «Встань и иди», с	11,0±1,7	9,25±1,9*	-13,6 [-23,4; -2,0]*
Скорость ходьбы на 4 м, м/с	0,87±0,18	1,02±0,21*	+13,9 [3,0; 31,6]*
SPPB, баллы	8,7±1,5	9,9±1,6*	+12,5 [9,1; 22,2]*

Примечание. \* –  $p < 0,0001$ ; данные представлены как: # –  $M \pm \sigma$ ; ## – Me [25-й; 75-й перцентили].

Таблица 4. Динамика боли в спине на фоне приема препарата Альфакальцидол Канон,  $M \pm \sigma$   
Table 4. Dynamics of back pain while taking the drug Alfacalcidol Canon,  $M \pm \sigma$

Локализация	Интенсивность боли при визите 1, мм	Δ интенсивности боли при визите 3, %	p
Грудной отдел	45,5±16,7	-55,5±54,8	<0,001
Поясничный отдел	50,1±21,2	-57,9±45,6	<0,001

значений, у 46,7% клиренс креатинина составлял  $\leq 65$  мл/мин. Оценка кальция/креатининового индекса продемонстрировала отсутствие гиперкальциемии у всех пациенток (min 0,12; max 0,91). Уровень витамина D в среднем равнялся  $35,4 \pm 14,3$  нг/мл (min 17,7; max 95,2 нг/мл).

Биохимические показатели крови и мочи исследовали в динамике через 1 и 3 мес после начала приема препарата (табл. 2). Через 1 мес значимых различий в уровне общего кальция, фосфора, магния, щелочной фосфатазы в сыворотке крови не было, но отмечалось значимое снижение уровня креатинина ( $p=0,033$ ), при этом клиренс креатинина несколько увеличился, но различия в показателях не достигали статистической значимости ( $p=0,09$ ). В биохимическом анализе мочи уровень кальция и креатинина незначимо увеличился, однако кальций/креатининовый индекс повысился в среднем с 0,45 до 0,56 ( $p=0,039$ ), но не выявлено ни одного случая гиперкальциемии.

После трехмесячной терапии также не отмечалось выраженного изменения уровня общего кальция, фосфора, магния, щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Уровень креатинина несколько увеличился, но различия не были статистически значимыми по сравнению как с исходными параметрами, так и с показателями через 1 мес после начала лечения. Клиренс креатинина оставался стабильным в течение всего периода наблюдения. Уровень ПТГ несколько снизился, но изменения по сравнению с визитом скрининга были незначимыми ( $p=0,32$ ).

В биохимическом анализе мочи за время наблюдения не выявлено значимых изменений концентрации кальция, креатинина, а также их соотношения (см. табл. 2). В то же время у 1 пациентки отмечалась гиперкальциемия (соотношение кальций/креатинин – 1,2) при нормальном уровне кальция и ПТГ в крови.

Оценка мышечной силы и функционального статуса скелетных мышц проводилась во время визита включения и через 3 мес после начала приема препарата Альфакальцидол Канон у всех пациенток, закончивших участие в наблюдательной программе (табл. 3). Отмечалось значимое увеличение

силы мышц правой (доминантной) руки в среднем на 15,4% ( $p=0,00002$ ), а левой – на 6,7% без статистически значимых различий между показателями, полученными на момент визитов 1 и 3.

Значимо уменьшилось время выполнения тестов «Встать со стула» и «Встань и иди» – на 17,4% ( $p=0,000012$ ) и 13,6% ( $p=0,00004$ ) соответственно. Одна пациентка во время визита 1 не смогла пройти тест «Встать со стула», а при последнем визите она выполнила его за 15,73 с. Число пациенток, которые стали быстрее выполнять эти тесты, на момент визитов 1 и 3 составило 21 (70%) и 23 (76,7%) соответственно.

После 3 мес приема препарата Альфакальцидол Канон скорость ходьбы на 4 м увеличилась в среднем на 13,9% ( $p=0,000013$ ), этот показатель вырос у 26 (86,7%) женщин.

Сравнительная оценка выполнения комплекса тестов SPPB, состоящего из трех компонентов (тестирование равновесия в трех позах, скорость ходьбы на 4 м и 5-кратный подъем со стула без помощи рук), основанная на суммарном подсчете баллов, полученных за каждый из них, продемонстрировала значимое увеличение общего счета к визиту 3 в среднем на 12,5% ( $p=0,000001$ ). Достижение лучших результатов в этих тестах отмечено у 23 (76,7%) женщин, при этом улучшение выполнения тестов на равновесие зарегистрировано в 8 (26,7%) случаях.

Боль в спине оценивалась с помощью ВАШ. Число пациенток, предъявлявших жалобы на боль в спине через 3 мес, уменьшилось до 12 (41,4%;  $p=0,006$  по сравнению с визитом 1), при этом боль в грудном отделе беспокоила 7 женщин (24,1%;  $p=0,040$  по сравнению с визитом 1), а в поясничном отделе – 11 (37,9%;  $p=0,090$  по сравнению с визитом 1). Средняя интенсивность боли к визиту 1 и ее динамика в обоих отделах представлены в табл. 4.

Через 1 мес после включения в наблюдательную программу у 3 пациенток зафиксированы НР (табл. 5). У одной женщины появились приливы, которые прекратились через 1 мес без дополнительной терапии. У второй пациентки возникли судороги, начат прием калия аспарагината + магния аспарагината (316 мг + 280 мг по 1 таблетке 3 раза в день), и

Таблица 5. НР, возникшие у 3 пациенток в течение первого месяца приема препарата Альфакальцидол Канон  
Table 5. Adverse events that occurred in 3 patients during the first month of taking Alfacalcidol Canon

Пациентка	Описание	Серьезность	Интенсивность	Связь с препаратом	Дополнительная терапия
№ 1	Приливы	Нет	Слабая	Сомнительная	Нет
№ 2	Судороги	Нет	Умеренная	Возможная	Калия аспарагинат + магния аспарагинат 316 мг + 280 мг
№ 3	Диспепсия	Нет	Умеренная	Возможная	Нет

она переведена на режим приема Альфакальцидола Канон 1 раз в 3 дня, НР разрешилась через 18 дней. Третья пациентка предъявляла жалобы на диспепсические явления (отрыжка, тошнота, боль в животе), возникшие через 4 дня после начала приема препарата и продолжавшиеся до следующего визита, что послужило причиной отмены препарата.

В течение 3 мес падения зарегистрированы у 2 пациенток. Одна из них споткнулась на лестнице в помещении и упала вперед, перелома не было, к врачу не обращалась. Другая поскользнулась днем на заснеженной улице и упала с упором на левую руку. Обратилась в травмпункт по месту жительства, где проведено рентгенологическое исследование и диагностирован вколоченный перелом хирургической шейки левой плечевой кости. Обе пациентки имели падение в течение предшествующего года.

Качество жизни пациенток определяли с помощью опросника EQ-5D на момент визита включения и через 3 мес. На фоне приема препарата отмечалось значимое улучшение качества жизни, сопровождавшееся увеличением индекса EQ-5D в среднем с  $0,58 \pm 0,29$  до  $0,68 \pm 0,22$  ( $p=0,01$ ). Улучшение качества жизни зафиксировано при ответах на вопросы о привычной повседневной деятельности и о наличии депрессии/тревоги. При анализе самооценки пациентками общего состояния здоровья по ВАШ значимых различий в указанные сроки не выявлено ( $64,7 \pm 19,1$  и  $66,6 \pm 14,7$  соответственно;  $p=0,46$ ).

Приверженность лечению оценивали дважды – после 1 и 3 мес наблюдения. Средняя комплаентность в течение первого месяца составила 95,5% (min 64,3%; max 100%), при этом у 12 пациенток она превышала 92%, а у половины женщин достигала 100%.

В течение следующих 2 мес комплаентность в среднем составляла 93,3% (min 50,0; max 100,0), а общая комплаентность за весь период наблюдения – 94,3% (min 57,0; max 100,0), при этом 9 пациенток получили 100%, а 18 – более 80% суммарной дозы препарата. Таким образом, отмечалась 90% приверженность лечению препаратом Альфакальцидол Канон.

Во время последнего визита оценивалась переносимость препарата за весь период наблюдения. Отличная переносимость установлена у 27 (90%), хорошая – у 1 (3,3%), удовлетворительная – у 1 (3,3%) и плохая, потребовавшая отмены препарата, – у 1 (3,3%) пациентки.

**Обсуждение.** Альфакальцидол более 30 лет применяется в России для лечения постменопаузального, сенильного и глюкокортикоидного ОП. В настоящее время существуют абсолютные и относительные показания к назначению активных метаболитов витамина D, среди которых возраст 65 лет и старше, высокий риск падений и клиренс креатинина <65 мл/мин. Так, было продемонстрировано, что прием аль-

факальцидола в дозе 1 мкг/сут в течение 36 нед снижал риск падений у пожилых лиц на 31%. Этот риск был значимо ниже у пациентов, в дневном рационе которых уровень кальция составлял >512 мг (отношение шансов, ОШ 0,45; 95% доверительный интервал, ДИ 0,21–0,97;  $p=0,042$ ), в то же время риск падений не уменьшался при употреблении кальция <512 мг/сут (ОШ 1,00; 95% ДИ 0,47–2,11;  $p=0,998$ ) [11]. Кроме того, показано, что у пациентов с низким клиренсом креатинина значимо ниже была концентрация D-гормона в сыворотке крови, а низкий его уровень был связан с повышенным риском падений [12]. Дополнительный прием 1 мкг/сут альфакальцидола у пациентов с клиренсом креатинина <65 мл/мин приводил к значимому снижению как числа лиц, у которых произошли падения (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,08–0,80;  $p=0,019$ ), так и числа падений (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,09–0,88;  $p=0,028$ ) по сравнению с теми, кто принимал плацебо. В группе, получавшей альфакальцидол, частота падений не зависела от клиренса креатинина ( $p=0,494$ ) [13].

В России, как и во всем мире, развивается производство воспроизведенных лекарственных препаратов (ВЛП), что способствует снижению затрат на здравоохранение. При этом принципиально важно, чтобы уменьшение стоимости лечения не сопровождалось ухудшением его качества. На достижение оптимального соотношения цена/качество и нацелено постоянное совершенствование требований к регистрации ВЛП [14]. В большинстве стран отмечается увеличение частоты применения ВЛП. Например, их доля в лекарственном обороте в США составляет 12%, в Японии – 30%, в Германии – 35%, во Франции – 50%, в Великобритании – 55% [15].

На сайте Государственного реестра лекарственных средств размещается регулярно обновляемый перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов [16], среди которых Альфакальцидол Канон, зарегистрированный 30.08.2021 г. Результаты представленного наблюдения были направлены на подтверждение его положительного влияния на функциональный статус пациентов со сниженной МПК при хорошей переносимости и безопасности в условиях реальной клинической практики. Большинство участников исследования были старше 65 лет, при этом почти у половины из них клиренс креатинина составлял <65 мл/мин. Все женщины имели высокий риск падений, оцененный по «Анкету риска падений». Из 2 женщин, у которых зарегистрированы падения, у одной клиренс креатинина равнялся 51 мл/мин, у второй – 68 мл/мин.

На фоне приема Альфакальцидола Канон отмечалось значимое улучшение функционального статуса пациенток, оценивавшегося с помощью наиболее часто используемых тестов. Наши результаты согласуются с данными других исследователей. Так, у пациентов, в течение 3 мес принимавших альфакальцидол в дозе 1 мкг/сут, отмечено значимое увеличение силы четырехглавой мышцы бедра по сравнению с

лицами, получавшими 1000 МЕ нативного витамина D. Также после 3 мес терапии альфакальцидолом выросло число пациентов, успешно выполнивших тест «Встать со стула» и «Встань и иди» [17].

Открытое проспективное 6-месячное наблюдательное многоцентровое исследование, проведенное в Германии, также продемонстрировало улучшение мышечной силы и поддержание равновесия уже после 3 мес приема 1 мкг/сут альфакальцидола, а через 6 мес отмечалось значительное уменьшение числа лиц, у которых произошли падения, и числа падений по сравнению с аналогичными показателями за 6 мес, предшествовавших терапии [18].

За время наблюдения у 90% пациенток констатирована отличная переносимость препарата Альфакальцидол Канон, НР возникли лишь в 3 случаях: в 2 из них связь с препаратом была расценена как возможная, а в 1 — как сомнительная, и лишь 1 пациентка отказалась от приема препарата.

Дискуссия вокруг использования активных производных витамина D, таких как альфакальцидол и кальцитриол, объясняется предполагаемым риском гиперкальциемии и гиперкальциурии. НР, связанные с длительной гиперкальциемией, могут включать нарушение функции почек и нефрокальциноз [19]. Известно, что риск развития гиперкальциемии и/или гиперкальциурии при назначении альфакальцидола ниже, чем при использовании кальцитриола, поскольку дальнейшее гидроксирование в печени замедляет нарастание концентрации  $1,25(\text{OH})_2$  в плазме по сравнению с быстрым ее увеличением при приеме кальцитриола [20]. Из-за такого фармакокинетического профиля альфакальцидол считается более безопасным, чем кальцитриол, в отношении риска этих НР [21]. Тем не менее рекомендуется контролировать уровень кальция в сыворотке крови и моче в начале и в процессе лечения альфакальцидолом, и при появлении клинических или биохимических признаков гиперкальциемии либо идиопатической гиперкальциурии немедленно отменить

препарат примерно на 7 дней до исчезновения симптомов [22]. В настоящем наблюдательном исследовании не зарегистрировано ни одного случая гиперкальциемии, а гиперкальциурия выявлена лишь у 1 (3,3%) пациентки при нормальном уровне кальция и ПТГ в сыворотке крови. В исследовании М. Shiraki и соавт. [23], которое проводилось в течение 6 мес, гиперкальциурия обнаружена у 10% пациентов при отсутствии гиперкальциемии. Авторы связывают увеличение экскреции кальция с мочой с усиленным всасыванием его в кишечнике.

**Заключение.** Анализ результатов применения препарата Альфакальцидол Канон продемонстрировал его отличную переносимость у 90% пациенток. НР встречались у 10% женщин, при этом не было ни одной серьезной НР, которая потребовала бы госпитализации или привела к смертельному исходу.

Трехмесячный прием препарата Альфакальцидол Канон был безопасным, лишь у 1 пациентки отмечалась гиперкальциурия. Случаев гиперкальциемии, гипермагниемии, гиперфосфатемии не выявлено.

За время наблюдения у 2 пациенток с высоким риском падений, имевших падения в предшествующем году, зафиксированы падения, при этом у 1 женщины с ОП произошел перелом шейки плечевой кости.

На фоне лечения отмечены значимое увеличение силы и физической работоспособности скелетных мышц, оценивавшееся с помощью кистевой динамометрии и комплекса тестов, а также улучшение качества жизни, в первую очередь благодаря оптимизации таких параметров, как привычная повседневная деятельность, депрессия и тревога.

Таким образом, Альфакальцидол Канон является безопасным и эффективным препаратом, который может использоваться для улучшения состояния и физической работоспособности скелетной мускулатуры у пациентов с высоким риском падений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hughes K, van Beurden E, Eakin EG, et al. Older persons' perception of risk of falling: implications for fall-prevention campaigns. *Am J Public Health*. 2008 Feb;98(2):351-7. doi: 10.2105/AJPH.2007.115055.
- Tinetti ME, McAvay GJ, Fried TR, et al. Health outcome priorities among competing cardiovascular, fall injury, and medication-related symptom outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Aug;56(8):1409-16. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01815.x.
- Rubenstein LZ, Josephson KR. The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med*. 2002 May;18(2):141-58. doi: 10.1016/s0749-0690(02)00002-2.
- Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бордакова ЕВ и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. Москва; 2016. [Belaya ZhE, Belova KYu, Bordakova EV, et al. *Profilaktika, diagnostika i lechenie defitsita vitamina D i kal'tsiya sredi vzroslogo naseleniya i u patsientov s osteoporozom. Rekomen-*
- datsii Rossiiskoi assotsiatsii po osteoporozu* [Prevention, diagnosis and treatment of vitamin D and calcium deficiency among adults and in patients with osteoporosis. Recommendations of the Russian Association for Osteoporosis]. Moscow; 2016].
- Lusardi MM, Fritz S, Middleton A, et al. Determining Risk of Falls in Community Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis Using Posttest Probability. *J Geriatr Phys Ther*. 2017 Jan/Mar;40(1):1-36. doi: 10.1519/JPT.0000000000000099.
- Ringe JD. Plain vitamin D or active vitamin D in the treatment of osteoporosis: where do we stand today? *Arch Osteoporos*. 2020 Nov 14; 15(1):182. doi: 10.1007/s11657-020-00842-0.
- Argiles JM, Alvarez B, Carbo N, et al. The divergent effects of tumour necrosis factor- $\alpha$  on skeletal muscle: implications in wasting. *Eur Cytokine Netw*. 2000 Dec; 11(4):552-9.
- Sörensen OH, Lund BI, Saltin B, et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1- $\alpha$ -hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci (Lond)*. 1979 Feb;56(2):157-61. doi: 10.1042/cs0560157.
- Verhaar HJ, Samson MM, Jansen PA, et al. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Ageing (Milano)*. 2000 Dec;12(6):455-60. doi: 10.1007/BF03339877.
- Клинические рекомендации «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. [Clinical recommendations "Falls in elderly and senile patients]. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/600\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/600_2)
- Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, 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 Feb; 52(2):230-6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52060.x.
- Dukas LC, Schacht E, Mazor Z, Stähelin HB. A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteoporos Int*. 2005 Mar;16(3): 332-8. doi: 10.1007/s00198-004-1690-6.
- Dukas L, Schacht E, Mazor Z, Stähelin HB.

- Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. *Osteoporos Int.* 2005 Feb;16(2):198-203. doi: 10.1007/s00198-004-1671-9.
14. Шулькин АВ, Филимонова АА. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: что нужно знать клиницисту? Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10):99-104. [Shchulkin AV, Filimonova AA. Original and generic drugs: what does the clinician need to know? *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(10):99-104. (In Russ.)].
15. Белоусов ЮБ. Дженераки – мифы и реалии. Ремедиум. 2003;(7-8):4-9. [Belousov YuB. Generics – myths and realities. *Remedium.* 2003;(7-8):4-9. (In Russ.)].
16. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
17. Schacht E, Ringe JD. Risk reduction of falls and fractures, reduction of back pain and safety in elderly high-risk patients receiving combined therapy with alfacalcidol and alendronate: a prospective study. *Arzneimittelforschung.* 2011;61(1):40-54. doi: 10.1055/s-0031-1296166.
18. Dukas L, Schacht E, Runge M, Ringe JD. Effect of a six-month therapy with alfacalcidol on muscle power and balance and the number of fallers and falls. *Arzneimittelforschung.* 2010;60(8):519-25. doi: 10.1055/s-0031-1296321.
19. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
20. Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Endocrine.* 2015 Sep;50(1):12-26. doi: 10.1007/s12020-015-0606-x.
21. Brandi ML. Indications on the use of vitamin D and vitamin D metabolites in clinical phenotypes. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2010 Sep;7(3):243-50.
22. Ringe JD. Plain vitamin D or active vitamin D in the treatment of osteoporosis: where do we stand today? *Arch Osteoporos.* 2020 Nov 14;15(1):182. doi: 10.1007/s11657-020-00842-0.
23. Shiraki M, Fukuchi M, Kiriya T, et al. Alfacalcidol reduces accelerated bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(4):352-9. doi: 10.1007/s00774-004-0494-2.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.02.2024/20.03.2024/24.03.2024

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Канонфарма продакшн». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Canonpharma Production. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Торопцова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Козырева М.В. <https://orcid.org/0000-0003-0560-3495>

Добровольская О.В. <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>