

Porin Perić

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb

Alfakalcidiol (Alpha D3®) **- novost u liječenju bolesnika** **s D hipovitaminozom i osteoporozom u Hrvatskoj**

Alfacalcidol (Alpha D3®) **- a novel agent in treatment of patients** **with vitamin D deficiency and osteoporosis in Croatia**

Osteoporoza je sistemska skeletna bolest smanjenja koštane mase i s mikroarhitekturnim promjenama koštanog tkiva, s posljedičnim povećanim rizikom za frakture. Dijagnosticira se kvantitativnim mjerenjem gustoće kosti. Najčešće su osteoporotične frakture kralježnice, kuka, distalne podlaktice i proksimalne nadlaktice. Vjerojatnost preostalog života (eng. *remaining lifetime probability*) u žena u menopauzi s bilo kojom frakturom dostiže istu onu u karcinomu dojke (oko 12%). Vjerojatnost frakture na bilo kojem mjestu je 40% veća u Zapadnoj Europi, što je blizu one koronarne bolesti.

Usprkos aktivnostima međunarodnih udruga za osteoporoze i preporukama Hrvatskoga društva za osteoporoze, Hrvatskoga reumatološkog društva te nacionalnim inicijativama, posljedice ekonomskog i socijalnog učinka treba tražiti u činjenici da u velikom broju slučajeva bolest nije adekvatno prepoznata ili liječena. Prevalencija osteoporoze raste iz godine u godinu. Veliki broj žena u postmenopauzi nema adekvatnu razinu vitamina D u serumu, što vodi k razvitku osteoporoze. Temeljem istraživanja i podataka hrvatskih epidemioloških studija utvrđen je isti trend u Hrvatskoj. Iznimno je važno na nacionalnoj razini koordinirati aktivnosti ranog otkrivanja i pravodobnog liječenja osteoporoze, kako bi se dugoročne i nesagledive posljedice bolesti u budućnosti smanjile. Napredak medicinske znanosti, bolje razumijevanje etiologije, patofizioloških mehanizama i protokoli liječenja omogućavaju stupnjevanje bolesti prema smanjenom sadržaju gustoće kosti. Preporučene terapijske smjernice vode k potrebi uključivanja suplementacijske

terapije vitaminom D i kalcijem, radi poboljšanja ukupne razine vitamina D u serumu.

Zadnjih godina vlada veliki interes za vitamin D i njegove fiziološke funkcije. Vitamin D ima važnu ulogu u funkciji koštanog i nekoštanih dijelova ljudskog tijela. Opisano je nekoliko stupnjeva nedostatka vitamina D, od insuficijencije do deficita. Insuficijencija uzrokuje porast serumskih razina parathormona (PTH), što može dovesti do pojačane resorpcije kosti i do osteoporoze. Teški deficit vitamina D uzrokuje rahitis i osteomalaciju. Neadekvatan status vitamina D u tijelu može biti predisponirajući činitelj mišićne slabosti, sklonosti padovima s negativnim utjecajem na gustoću kosti (eng. *bone mineral density* - BMD) što sve vodi povećanom riziku za osteoporotične frakture. Nedostatak vitamina D može utjecati i na druge organske sustave, budući da receptora za vitamin D ima u različitim tkivima koja nisu direktno povezana s metabolizmom minerala. Adekvatan status vitamina D povezan je s boljom fizičkom aktivnošću i smanjenim rizikom kardiovaskularnih i autoimunih bolesti, a može imati i povoljne učinke na prevenciju infekcija. Prema hrvatskim i svjetskim podacima veliki broj postmenopausalnih žena ima izražen deficit vitamina D, te zahtijeva terapiju vitaminom D. Prema hrvatskim podacima autora iz 2010. godine 92,5% žena u postmenopauzi nema adekvatan status vitamina D u plazmi, slično i u većini drugih zemalja.

Alfakalcidiol pripada skupini analoga vitamina D. Vitamin D se hidrosilira u jetri i kasnije u bubregu do svoje aktivne forme i taj se oblik može davati bolesnicima

s teškim oštećenjem bubrega ili jetre, ako trebaju takvu terapiju. Alfakalcidiol (1-alfa-hidroksikolekalciferol) se vrlo brzo pretvara u kalcitriol (1,25-dihidroksikolekalciferol) u jetri, koji je glavni metabolit kolekalciferola (vitamina D3) u održavanju homeostaze kalcija i fosfata. Glavni mehanizam djelovanja oslanja se na povećanje koncentracije 1,25-dihidroksikolekalciferola u krvotoku, što uzrokuje povećanu apsorpciju kalcija i fosfata u crijevima. Time se poboljšava mineralizacija kostiju, smanjuju razine paratireoidnog hormona i inhibira apsorpcija kostiju. U osoba narušene 1-alfa-hidroksilacije u bubrezima, primjena alfakalcidola omogućuje dostatno stvaranje kalcitriola i time neutralizira nedostatak vitamina D.

Alfakalcidiol je indiciran u svim stanjima u kojima je poremećaj metabolizma kalcija zbog poremećaja 1- α hidroksilacije, kao što je oslabljena funkcija bubrega. Glavne indikacije su: a) renalna osteodistrofija; b) hiperparatireoidizam (s bolešću kostiju); c) hipoparatireoidizam; d) neonatalna hipokalcemija; e) nutritivski i malapsorpcijski rahitis i osteomalacija; f) rahitis ovisan o vitaminu D i osteomalacija; g) hipofosfatemijski rahitis rezistentan na vitamin D i osteomalacija; h) osteoporoza u postmenopauzi, osteoporoza povezana s liječenjem glukokortikoidima. Lijek se daje oralnim putem. U tablici su navedene početne doze za različit uzrast bolesnika:

Početna doza za sve indikacije: odrasli 1 mikrogram/dan; u starijih bolesnika 0,5 mikrograma/dan; novorođenčad i nedonoščad 0,05-0,1 mikrogram/kg/dan; djeca tjelesne težine manje od 20 kg 0,05 mikrograma/kg/dan; djeca tjelesne težine veće od 20 kg 1 mikrogram/dan.

Dozu alfakalcidola treba prilagoditi biokemijskom odgovoru kako bi se izbjegla hiperkalcemija. Pokazatelji odgovora uključuju razine kalcija u plazmi (idealno korigirane za vezanje na proteine), alkalne fosfataze i paratireoidnog hormona, kao i radiografske i histološke pretrage.

Na početku je razine kalcija u plazmi potrebno određivati jednom tjedno. Dnevna doza alfakalcidola može se povećavati za 0,25-0,5 mikrograma. Nakon stabilizacije doze, koncentracije pokazatelja odgovora na lijek mogu se u plazmi određivati svaka 2-4 tjedna.

U većine odraslih bolesnika odgovor na liječenje zabilježen je primjenom doza između 1 i 3 mikrograma na dan. Ako postoje biokemijski ili radiografski dokazi o ozdravljenju kosti (u hipoparatireoidnih bolesnika, dokazi o postizanju normalnih razina kalcija u plazmi), doza se obično smanjuje. Doze održavanja kreću se u rasponu od 0,25 do 1 mikrogram na dan. U slučaju hiperkalcemije, potrebno je prekinuti primjenu alfakalcidola sve dok se razine kalcija u plazmi ne normaliziraju (otprilike 1 tjedan), a zatim liječenje nastaviti s polovicom prethodne doze.

Zabilježene su alergijske kožne reakcije i anafilaktički šok, uzrokovan uljem kikirikija, jednom od pomoćnih

tvari alfakalcidiol kapsule. Koncentracije kalcija u krvi mogu porasti ako doza alfakalcidola nije ispravno podešena. Vrijednosti se normaliziraju nakon što se doza smanji ili privremeno prekine primjena lijeka. Simptomi hiperkalcemije su poliurija, polidipsija, slabost, glavobolja, vrtoglavica, konstipacija, suha usta, bol u mišićima i kostima, metalni okus. Heterotopna kalcifikacija (rožnica i krvne žile) zabilježena je vrlo rijetko u bolesnika koji su uzimali alfakalcidiol te se pokazalo da je reverzibilna. Iskustvo pokazuje da u bolesnika koji uzimaju alfakalcidiol tek rijetko može doći do blagog i prolaznog porasta koncentracije fosfata. Kako bi se neutralizirao porast fosfata, mogu se primijeniti inhibitori apsorpcije fosfata, poput derivata aluminijska. U bolesnika koji uzimaju alfakalcidiol važno je redovito provjeravati kalcij i fosfate u krvi u tjednim do mjesečnim intervalima. Na početku liječenja mogu biti potrebne češće analize. Ulje kikirikija može u rijetkim slučajevima uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije.

Budući se vitamin D pokazao učinkovitim u liječenju i prevenciji osteoporoze i nedostatka vitamina D, znanstveni dokazi o kliničkoj učinkovitosti koji će se navesti odnose se na novu, aktivnu formu lijeka (hidroksilirani aktivni vitamin D - alfakalcidiol) u usporedbi s postojećim klasičnim oblicima vitamina D. Alfakalcidiol je sintetički analog metabolita vitamina D kalcitriola (1,25-dihidroksivitamina D3), koji se 25-hidroksilacijom u jetri metabolizira u kalcitriol. Nešto je manje potentan od kalcitriola. Oba oblika se koriste u nekim zemljama za liječenje osteoporoze. Nekoliko, ali ne sve, studije pokazale su smanjenje vertebralnog rizika za frakture. Učinci na gustoću kosti manje su istraživani. Nekoliko studija sugerira da alfakalcidiol i kalcitriol imaju direktan utjecaj na mišićnu snagu i smanjuju vjerojatnost padova u starijih osoba, te mogu utjecati na upalne parametre u nekim upalnim bolestima.

Najveći problem s korištenjem derivata vitamina D je rizik hiperkalcemije i hiperkalciurije, čiji neželjeni učinci prolongirane hiperkalcemije ili hiperkalciurije su oštećenje bubrežne funkcije i nefrokalcinoza. Uska terapijska širina zahtijeva učestalo praćenje razine kalcija u serumu i urinu u bolesnika koji uzimaju ovakve lijekove. Nadoknadu kalcija putem hrane treba izbjegavati ili koristiti s oprezom.

Dugoročni potencijal alfakalcidola leži u mogućnostima njegova korištenja u deficijencijama vitamina D u različitim metaboličkim poremećajima poput kronične renalne insuficijencije, hipokalcemiji i hipofosfatemiji, različitim poremećajima paratireoidne žlijezde, rahitisu ili osteomalaciji. Zadnjih godina vlada sve veći interes za primjenu lijeka u liječenju postmenopauzalne ili glukokortikoidima uzrokovane osteoporoze.

Ključne riječi: vitamin D, alfakalcidiol, osteoporoza, liječenje, deficijencija vitamina D