

Эффективность и безопасность применения альфакальцидола в терапии дефицитных состояний и функциональных нарушений в постменопаузальном периоде (обзор литературы)

Т.Ю.Пестрикова[✉], Т.В.Ячинская

ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России. 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

В статье рассмотрены преимущества активного метаболита витамина D (альфакальцидола) перед нативным витамином D, его биологические и клинические эффекты, реализующиеся через действие 1,25(OH)₂D₃ и определяющие целесообразность использования для лечения остеопороза у женщин в периоде постменопаузы. Показано, что применение альфакальцидола (Альфа Д3-Тева®) является важным звеном в профилактике падений и переломов у таких пациентов.

Ключевые слова: дефицит витамина D, профилактика, лечение, 25(OH)D, альфакальцидол, остеопороз, постменопауза, аналог D-гормона, постменопаузальный остеопороз.

[✉]typ50@rambler.ru

Для цитирования: Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Эффективность и безопасность применения альфакальцидола в терапии дефицитных состояний и функциональных нарушений в постменопаузальном периоде (обзор литературы). Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 24–28.

Efficacy and safety of alphacalcidol for treatment of deficient states and functional impairments in postmenopausal women (literature review)

T.Yu.Pestrikova[✉], T.V.Yachinskaya

Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35

Benefits of active metabolite of vitamin D (alfacalcidol) over native vitamin D as well as its biological and clinical effects mediated via activity of 1,25(OH)₂D₃ and discussed, which determine a rationale for its use in treatment of osteoporosis in postmenopausal women. It is demonstrated that use of alphacalcidol (Alpha D3-Teva®) is among important links in prophylaxis of falls and fractures in such patients.

Key words: vitamin D deficiency, prevention, treatment, 25(OH)D, alphacalcidol, osteoporosis, postmenopause, D-hormone analogs, postmenopausal osteoporosis.

[✉]typ50@rambler.ru

For citation: SPestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Efficacy and safety of alphacalcidol for treatment of deficient states and functional impairments in postmenopausal women (literature review). Consilium Medicum. 2016; 18 (6): 24–28.

Общее увеличение продолжительности жизни, отмечаемое по результатам анализа мировой статистики во всех странах, – огромное достижение цивилизации, совместная заслуга результативного здравоохранения и грамотной социальной политики. Число женщин старше 50 лет в ближайшие годы будет прогрессивно увеличиваться, а их растущая социальная включенность обусловит стремление к активному и здоровому долголетию. Последнее обстоятельство накрепко связывает две важнейшие задачи в ведении таких пациенток: повышение качества жизни за счет устранения неприятных симптомов, связанных с неизбежным возрастным дефицитом эстрогенов, с одной стороны, и профилактикой состояний, угрожающих жизни и долголетию, – с другой [1].

Изменения, развивающиеся в организме женщины на фоне прогрессирующего дефицита эстрогенов в связи с генетически детерминированным процессом выключения функции репродуктивной системы, объединяют в понятие «менопаузальный синдром» [2].

По времени появления симптомы дефицита эстрогенов традиционно делят на три группы. Ранние симптомы менопаузального синдрома включают вазомоторные и психоэмоциональные. Через 2–5 лет после наступления менопаузы начинают прогрессировать средневременные симптомы – урогенитальные расстройства, порой причиняющие значительные страдания, сексуальная дисфункция, диспареуния, а также косметические проблемы за счет изменений кожи и ее придатков. И наконец, группа поздних нарушений, возникающих через 5 лет менопаузы и более, которые проявляются повышенным риском кардиоваскулярных заболеваний, постменопаузального остеопороза с

патологическими переломами и болезнью Альцгеймера. Крайне негативное влияние инволюционных гормональных изменений на минеральную плотность костной ткани проявляется тем, что 85% всех эпизодов остеопороза у представительниц женского пола приходится на постменопаузальный период. Одно из самых грозных осложнений этого состояния – перелом шейки бедренной кости, самого уязвимого места у пациенток старшей возрастной группы, – не подлежит консервативному лечению и без эндопротезирования тазобедренного сустава, как правило, становится причиной инвалидизации больных (45%) или вовсе летального исхода (26%) [1].

Остеопороз – заболевание, тесно связанное с функцией яичников. Hoshino и соавт. показали, что ускорение костного метаболизма происходит за 4 года до наступления менопаузы. Медленное снижение минеральной плотности в бедре начинается уже после 30 лет и ускоряется в ранней постменопаузе [3]. При этом специалисты подчеркивают, что остеопороз – заболевание, которое можно предупредить и излечить. На сегодняшний день определены факторы риска и механизм патогенеза заболевания, разработаны методы первичной и вторичной профилактики остеопороза, совершенствуются способы лечения с использованием разных групп лекарственных препаратов. Одним из наиболее значимых корригируемых факторов риска развития остеопороза является дефицит витамина D [4].

От витамина D к D-гормону

Биологической активностью обладает гидроксированный в первом положении витамин D, или 1,25(OH)₂D₃, или D-гормон. Неактивная форма витамина D образуется в

Таблица 1. Уровень концентрации 25(OH)D₃ в крови у пациентов

Категория статуса витамина D	Уровень 25(OH)D, нг/мл	Уровень 25(OH)D, нмоль/л
Гиповитаминоз и авитаминоз	<12	<30
Риск неадекватного потребления	12–29	30–49
Достаточное потребление	30–100	50–125
Уровень, выше которого применение витамина D рекомендовано с осторожностью; по показаниям; при уровне выше 100 – нежелательно	>100 (обсуждается)	–

Примечание. Единицы измерения: нг/мл×2,496=нмоль/л.

Таблица 2. Сравнительная эффективность добавки витамина D или активных метаболитов витамина D

Витамин D [25(OH)D]	Альфакальцидол, кальцитриол
Пищевая добавка (невозможно предсказать фармакокинетику)	Лекарство (предсказуемая фармакокинетика)
Эффективна только у пациентов с дефицитом витамина D [25(OH)D<30 нмоль/л или <12 нг/мл]	Увеличивает содержание D-гормона в органах-мишенях как при дефиците витамина D, так и при нормальном содержании витамина D в сыворотке крови
При достаточном содержании витамина D в сыворотке крови не приводит к увеличению концентрации D-гормона	Дефицит D-гормона может быть устранен независимо от функции почек (независимо от активности 1α-гидроксилазы)
Пациенты с дефицитом D-гормона (снижение активности 1α-гидроксилазы) и/или дефицитом рецептора к D-гормону резистентны к терапии добавкой витамина D	Эффективен при резистентности к витамину D, способен индуцировать синтез рецептора к D-гормону в органах-мишенях

коже под воздействием ультрафиолетовых лучей определенной длины волны (290–315 нм), кроме того, витамин D содержится в некоторых животных продуктах (яйца, печень, жирные молочные продукты). В печени происходит гидроксилирование витамина D в положении 25 с помощью фермента 25-гидроксилазы. Следующим этапом в почках витамин D гидроксилируется в положении 24 с образованием неактивного метаболита или в положении 1 с помощью фермента 1α-гидроксилаза, активность которого зависит от функции почек, с образованием активной формы витамина D, или D-гормона [5].

Оценка статуса

В настоящее время разработаны методы лабораторной оценки каждого из этапов преобразования витамина D. Так, измерение уровня 25(OH)D₃ – это стандартный инструмент оценки статуса витамина D, измерение уровня 1,25(OH)₂D₃ – инструмент для оценки действия витамина D, а измерение уровня 24,25(OH)₂D₃ – инструмент для оценки распада витамина D. Для достижения максимального уровня активности фермента 25-гидроксилазы (CYP27B1), участвующего в гидроксилировании 25(OH)D₃, необходим определенный уровень субстрата – 25(OH)D₃. По результатам исследований этот уровень примерно должен соответствовать 40 нг/мл; максимальная же активность данного фермента развивается при концентрации 25(OH)D₃ на уровне примерно 100 нг/мл [6].

Таким образом, эффективность витамина D как элемента эндокринной системы зависит от концентрации циркулирующего 25(OH)D₃. Активность процессов, за которые отвечает эндокринная система, обеспечивается только при уровне 25(OH)D₃, превышающем 30 нг/мл, в то время как оптимальной она становится на уровне 40 нг/мл [6].

Нормы концентрации

Достаточное потребление витамина D должно обеспечивать его содержание в крови в диапазоне от 30 до 100 нг/мл (табл. 1) [7].

Метаанализы демонстрируют в целом тот факт, что уровень витамина D менее 30 нг/мл и в ряде случаев менее 40 нг/мл приводит к нестабильному воспроизведению структуры костной ткани после переломов [8]. В отличие от нижней границы нормы ее верхняя граница вызывает гораздо больше споров. Имеющиеся данные клинических исследований показывают, что гиперкальциемия отмечается у единичных пациентов только при приближении уровня витамина D к значениям 180–200 нг/мл [9].

Распространенность недостаточности витамина D

Нормальный средний уровень витамина D имеет место лишь в одной северной стране – Швеции и нескольких странах Юго-Восточной Азии. Российская Федерация, многие страны Европы, в частности Польша и Германия, находятся в зоне субоптимального уровня. Польское исследование, проведенное в 2012 г., выявило большую долю людей с экстремально низкими уровнями витамина D – менее 10 нг/мл.

По данным эпидемиологического исследования, проведенного в России, средний уровень 25(OH)D₃ у женщин составил 53 нмоль/л (20 нг/мл) [6].

Фармакологическая коррекция дефицита D-гормона

Различают два основных типа дефицита D-гормона, или синдрома D-недостаточности. Первый из них обусловлен дефицитом/недостаточностью природной прогормональной формы витамина D₃, из которой образуется активный метаболит 1α,25(OH)₂D₃. Другой тип дефицита витамина D характеризуется снижением продукции D-гормона в почках [при этом типе дефицита может наблюдаться либо нормальный, либо слегка повышенный уровень 25(OH)D в сыворотке крови] или снижением его рецепции в тканях (резистентность к гормону), что рассматривается как функция возраста у женщин в периоде постменопаузы [10].

Снижение почечной продукции 1α,25(OH)₂D₃ нередко наблюдается при остеопорозе, заболеваниях почек, у жен-

щин старше 65 лет, при дефиците половых гормонов, гипопаратиреозе, сахарном диабете, приеме глюкокортикоидных препаратов. Развитие резистентности к $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ обусловлено, как полагают, снижением числа рецепторов к витамину D в тканях-мишенях, таких как кишечник, почки и скелетные мышцы [11].

По фармакологической активности препараты витамина D разделяют на две группы: нативные и активные. Нативные витамины D₂ и D₃ всасываются в верхнем отделе тонкого кишечника, поступая в составе хиломикронов в его лимфатическую систему, печень и далее в кровеносное русло [10].

Цели для назначения витамина D

Назначение препаратов витамина D преследует цель поддержания активности ферментов в цепи метаболизма витамина D как ренальной, так экстраренальной локализации на должном уровне [6].

Что является эффективным: добавка витамина D или активные метаболиты витамина D?

По данным одного из метаанализов, назначение добавок витамина D имеет некоторый положительный эффект по снижению риска падений. Всего было включено 9 рандомизированных контролируемых исследований: относительный риск падений у женщин в постменопаузе среди пациентов, получавших витамин D, составил 0,92 (95% доверительный интервал 0,75–1,12), однако различия (χ^2 -тест) по сравнению с теми пациентами, которые не получали добавку витамина D, были недостоверными [12].

Необходимо обратить внимание на то, что у женщин в постменопаузе уровень фермента 1α -гидроксилазы снижается, что приводит к нарушению синтеза D-гормона. Также при недостаточности функции почек нарушается образование активных метаболитов витамина D. Поэтому назначение витамина D₃ у таких пациентов неэффективно. Результаты сравнительной эффективности представлены в табл. 2 [13].

Активные метаболиты

Повышенный интерес к метаболизму витамина D₃ и понимание его роли в состоянии костной ткани и других систем способствовали появлению за последние десятилетия значительного количества пролекарств, являющихся синтетическими аналогами витамина D₃ и требующих одного этапа гидроксилирования, чтобы стать биологически активными. Обычно в клинической практике применяются кальцитриол и альфакальцидол. Использование этих препаратов позволяет миновать второй этап активации витамина D₃ – 1α -гидроксилирование в почках, что особенно важно при лечении больных старше 45 лет и тех, кто страдает хроническими заболеваниями почек, у кого до страдания в практику этих препаратов развивалась почечная остеодистрофия, вызванная нарушением метаболизма витамина D₃ [14].

Сравнительный анализ кальцитриола и альфакальцидола

Как показали результаты исследований, применение кальцитриола эффективно снижает уровень паратормона, маркеров костной резорбции (NTX) и повышает концентрацию маркеров костеобразования (остеокальцина). Для достижения этих эффектов достаточно 4 нед приема препарата. Однако авторы обзора отмечают недостаточное количество исследований, посвященных влиянию приема препарата на увеличение костной массы и снижение риска переломов. Широкому применению кальцитриола в клинической практике мешает высокий риск развития гиперкальциемии (до 40%). Препарат связывается с рецепторами $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в кишечнике сразу после прие-

ма, происходит быстрая абсорбция кальция, а следовательно, повышается риск острой гиперкальциемии, которая обычно наблюдается, если кальцитриол принимается 2 раза в сутки [14].

Альфакальцидол – синтетический аналог кальцитриола, отличающийся от последнего только отсутствием гидроксильной группы в положении 25. Фармакологическое действие альфакальцидола обусловлено его трансформацией в кальцитриол. В отличие от кальцитриола альфакальцидол в кишечнике находится в неактивной форме и становится активным только после биотрансформации в печени или непосредственно в костях. В отличие от нативного витамина D он превращается в D-гормон $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ за одну метаболическую стадию (минуя почки) при помощи печеночного фермента 25-гидроксилазы. Скорость образования $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ из альфакальцидола намного выше, чем из нативного витамина D, поэтому биологические эффекты первого проявляются быстрее и интенсивнее. Это приводит к более низким концентрациям $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, чем при приеме кальцидола. Поскольку альфакальцидол дольше задерживается в костях, он ассоциируется с меньшим риском гиперкальциемии, следовательно, препарат безопаснее кальцитриола. Этим и определяется более широкое его использование в клинической практике. Альфакальцидол дозозависимо подавляет костную резорбцию (независимо от подавления секреции паратормона), стимулирует костеобразование, повышает минеральную плотность кости, механическую прочность кости с особенно выраженным эффектом на кортикальную кость [14].

Необходимо отметить, что клинически значимые эффекты нативного витамина D проявляются только у лиц с его исходным дефицитом при нормальной функции почек, в то время как альфакальцидол активно превращается в D-гормон вне зависимости от уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ и функции почек [15].

Наибольший опыт применения активных метаболитов витамина D в России имеет препарат Альфа Д3-Тева®, международный и российский опыт применения которого позволяет рекомендовать его для лечения разных форм остеопороза и предотвращения связанных с этим заболеванием падений и переломов. Для лечения остеопороза препарат назначается по 0,5–1 мкг/сут, продолжительность приема определяется индивидуально [14].

Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®), активный метаболит витамина D, при поступлении в организм трансформируется в D-гормон $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Механизм действия альфакальцидола представляется следующим образом: регулирует активное всасывание поступающего с пищей кальция – процесс, почти полностью зависящий от действия этого гормона, а в почках он наряду с другими кальциемическими гормонами регулирует реабсорбцию кальция в петле нефрона. Указанный метаболит повышает активность остеобластов и способствует минерализации костного матрикса. Гистоморфометрические исследования, выполненные спустя 6 мес от начала лечения альфакальцидом, подтвердили нормализацию метаболизма костной ткани увеличением объема трабекулярной кости. Метаболиты витамина D₃ способствуют формированию микрозолей в костях и заживлению микропереломов, что повышает прочность и плотность костной ткани. Было установлено преимущество альфакальцидола (Альфа Д3-Тева®) по сравнению с нативным витамином D в снижении риска как позвоночных, так и внепозвоночных переломов при глюкокортикоидном остеопорозе. Так, при лечении альфакальцидом в дозе 1 мкг/сут в сочетании с 500 мг кальция в течение 3 лет риск переломов любых локализаций снизился почти в 2 раза по сравнению с приемом нативного витамина D в дозе 1000 МЕ/сут в сочетании с 500 мг кальция [17].

Обоснование терапии альфакальцидолом (Альфа Д3-Тева®)

У пациентов пожилого возраста для остеопороза характерна перестройка структуры костной ткани, обусловленная дефицитом не только половых гормонов и инсулиноподобного фактора роста, но и витамина D в сочетании с ослаблением синтеза D-гормона (активного метаболита витамина D – кальцитриола) в почках. Кроме того, отмечается уменьшение плотности рецепторов D-гормона и/или снижение аффинности этих рецепторов к D-гормону в органах-мишенях. Следует принимать во внимание и уменьшение концентрации D-гормона, и высокий уровень паратиреоидного гормона, поскольку снижение тонуса проксимальных мышц – один из характерных клинических симптомов гиперпаратиреоза и нарушений метаболизма витамина D при сахарном диабете, хронических воспалительных заболеваниях и нарушениях функций почек (клиренс креатинина менее 65 мл/мин). Рецепторы к витамину D обнаруживаются в скелетных мышцах и на нейронах [18].

Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®), представляющий собой активный метаболит витамина D, является пролекарством, активирующимся в печени. Альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®) индуцирует активное всасывание кальция и фосфата, способствует минерализации скелета и нормализует нервно-мышечную проводимость. Усиливая всасывание кальция, аналоги D-гормона опосредованно подавляют продукцию паратгормона, функции которого обычно нарастают в пожилом возрасте [18].

Ухудшение функций почек сказывается на метаболизме D-гормона. Согласно данным L.Dukas и соавт., полученным в ходе проведения мультивариабельного контролируемого анализа в группе лиц (мужчины и женщины с остеопорозом)

старше 70 лет, низкий клиренс креатинина (менее 65 мл/мин) ассоциирован с уменьшением концентрации D-гормона в сыворотке крови и 4-кратным повышением риска падений по сравнению с испытуемыми с нормальным клиренсом креатинина. После 36 нед лечения альфакальцидолом (Альфа Д3-Тева®) в дозе 1 мкг/сут риск падений на фоне низкого клиренса креатинина уменьшился на 71%. В целом же альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®) способен значительно сократить частоту переломов костей. Так, на фоне терапии альфакальцидолом (Альфа Д3-Тева®) в ежедневной дозировке 1 мкг частота переломов шейки бедра вследствие остеопороза у больных с перенесенными инсультами снижается уже через 6 мес, а у пожилых людей с болезнью Паркинсона (т.е. у лиц, склонных к падениям) – через 18 мес [18].

Лечение пациентов с остеопорозом альфакальцидолом в дозе 1 мкг в течение 3–6 мес привело к относительному увеличению мышечных волокон типа А и некоторому уменьшению волокон типа В, что сочеталось с увеличением поперечного сечения волокон типа А. Клинически время, которое требовалось пациентам, чтобы одеться, статистически значимо уменьшилось. Кроме того, терапия альфакальцидолом в течение 6 мес у пожилых женщин с дефицитом витамина D привела к статистически значимому увеличению мышечной силы (изометрической силы разгибания колена) и улучшению функциональных возможностей пациентов [18].

Результаты исследований по остеопорозу свидетельствуют о том, что альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®) предотвращает потерю костной массы и сокращают частоту переломов (как тел позвонков, так и бедра) в 2 раза эффективнее, чем пищевые добавки с витамином D. В случае глюкокортикостероид-индуцированного остеопороза аналоги

D-гормона препятствуют резорбции костной ткани тел позвонков и, в меньшей степени, других отделов скелета, хотя для формулирования окончательных выводов по поводу эффективности этих препаратов на более длительном сроке необходимы дальнейшие исследования. В этом плане аналоги D-гормона могут рассматриваться как весьма перспективные средства для усиления прочности костей и профилактики переломов в результате остеопороза. Уникальной является их способность влиять одновременно на функции мышц и нейромышечную координацию, что и обуславливает положительный эффект – снижение частоты падений и связанных с ними переломов [18]. В ряде исследований продемонстрировано положительное влияние альфакальцитриола на мышечную силу, равновесие, координацию тела и функциональные возможности пациентов [19].

Заключение

Остеопороз и остеопатии, возникающие в постменопаузальном периоде, а также на фоне ряда эндокринных заболеваний, характеризуются патогенетическими и клиническими особенностями, которые открывают широкие возможности и перспективы для назначения терапии активным метаболитом витамина D – альфакальцитриолом. Активные метаболиты витамина D, к которым относится альфакальцитриол (Альфа Д3-Тева®), могут рассматриваться как перспективные средства для укрепления костной ткани и профилактики переломов при остеопорозе [20].

Литература/References

1. Хамошина М.Б., Бриль Ю.А. Менопаузальные расстройства: вариативность терапевтических подходов. Информационный бюллетень. М.: StatusPraesents, 2014; с. 3–4. / Khamoshina M.B., Bril' Yu.A. Menopauzal'nye rasstroistva: variativnost' terapevticheskikh podkhodov. Informatsionnyi biulleten'. M.: StatusPraesents, 2014; s. 3–4. [in Russian]
2. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Шестакова И.Г., Осьмакова А.А. Менопаузальный синдром – терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов. Гинекология. Эндокринология. Доктор. Ру. 2015; 14 (115): 32–7. / Radzinskii V.E., Khamoshina M.B., Shestakova I.G., Os'makova A.A. Menopauzal'nyi sindrom – terapiia i profilaktika: dokazannye vozmozhnosti fitoestrogenov. Ginekologiya. Endokrinologiya. Doktor. Ru. 2015; 14 (115): 32–7. [in Russian]
3. Юренина С.В., Ильина Л.М. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин. Акушерство и гинекология. 2014; 3: 21–7. / Iurenina S.V., Il'ina L.M. Starenie reproduktivnoi sistemy zhenshchin: ot teorii k klinicheskoi praktike. Chast' I. Endokrinnye i klinicheskie kharakteristiki stadii reproduktivnogo starenia zhenshchin. Akusherstvo i ginekologiya. 2014; 3: 21–7. [in Russian]
4. Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Алексеева О.Г. Значение витамина D в терапии. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2013; 2 (52): 44–50. / Dydykina I.S., Dydykina P.S., Alekseeva O.G. Znachenie vitamina D v terapii. Effektivnaia farmakoterapiia. Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya. 2013; 2 (52): 44–50. [in Russian]
5. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В. Альфакальцитриол (Альфа Д3-Тева) – препарат с многокомпонентным действием на снижение риска переломов. Остеопороз и остеопатии. 2008; 1: 22–8. / Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Sosunova N.V. Alfakaltsidol (Alfa D3-Teva) – preparat s mnogokomponentnym deistviem na snizhenie riska perelomov. Osteoporoz i osteopatii. 2008; 1: 22–8. [in Russian]
6. D-дефицит – это болезнь или фактор риска заболеваний? Обзор выступления П.Плудовского. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2016; 1: 36–42. / D-deficit – eto bolezni' ili faktor riska zabolevaniy? Obzor vystupleniya P.Pludovskogo. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2016; 1: 36–42. [in Russian]
7. Громова О.А. Витамин D и его синергисты. Лекция. Педиатрия. 2015; 1: 14–9. / Gromova O.A. Vitamin D i ego sinergisty. Lektsiya. Pediatriia. 2015; 1: 14–9. [in Russian]
8. Bischoff-Ferrari HA. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2009.
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266–81.
10. Зоткин Е.Г., Шварц Г.Я. Возможности клинического применения витамина D и его активных метаболитов. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск. 2013; 2 (38): 50–6. / Zotkin E.G., Shvarts G.Ia. Vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia vitamina D i ego aktivnykh metabolitov. Effektivnaia farmakoterapiia. Endokrinologiya. Spetsvypusk. 2013; 2 (38): 50–6. [in Russian]
11. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. Рус. мед. журн. 2009; 7: 477–86. / Shvarts G.Ia. Defitsit vitamina D i ego farmakologicheskaya korrektsiia. Rus. med. zhurn. 2009; 7: 477–86. [in Russian]
12. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D₃) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. Q J Med 2007; 100: 185–92.
13. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В. Альфакальцитриол (Альфа Д3-Тева) – препарат с многокомпонентным действием на снижение риска переломов. Остеопороз и остеопатии. 2008; 1: 22–8. / Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Sosunova N.V. Alfakaltsidol (Alfa D3-Teva) – preparat s mnogokomponentnym deistviem na snizhenie riska perelomov. Osteoporoz i osteopatii. 2008; 1: 22–8. [in Russian]
14. Лесняк О.М. Эффективность и безопасность альфакальцитриола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2014; 1 (10): 16–24. / Lesniak O.M. Effektivnost' i bezopasnost' alfakaltsidola v lechenii osteoporoz i preduprezhdenii perelomov: obzor sovremennykh dannykh. Effektivnaia farmakoterapiia. Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya. 2014; 1 (10): 16–24. [in Russian]
15. Ринг Дж.Д. Кальций, витамин D и его метаболиты в лечении остеопороза, связанного с длительным применением глюкокортикоидов. Рус. мед. журн. 2002; 10: 22. / Ring Dzh.D. Kal'tsii, vitamin D i ego metabolity v lechenii osteoporoz, svyazannogo s dlitel'nym primeneniem gliukokortikoidov. Rus. med. zhurn. 2002; 10: 22. [in Russian]
16. Дыдыкина И.С. Остеопороз: серьезная медико-социальная проблема. Роль витамина D в патогенезе и лечении остеопороза. Рус. мед. журн. 2008; 4: 186. / Dydykina I.S. Osteoporoz: ser'eznaia mediko-sotsial'naiia problema. Rol' vitamina D v patogeneze i lechenii osteoporoz. Rus. med. zhurn. 2008; 4: 186. [in Russian]
17. Ringe JD, Dorst A, Faber H et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Rheumatol Int 2004; 24 (2): 63–70.
18. Беляя Ж.Е., Сосунова Н.В., Рожинская Л.Я. Альфакальцитриол – препарат с многокомпонентным действием, направленным на снижение риска переломов и предупреждение падений (обзор литературы). Остеопороз и остеопатии. 2008; 1. / Belaia Zh.E., Sosunova N.V., Rozhinskaya L.Ya. Alfakaltsidol – preparat s mnogokomponentnym deistviem, napravlenным na snizhenie riska perelomov i preduprezhdenie padenii (obzor literatury). Osteoporoz i osteopatii. 2008; 1. [in Russian]
19. Dukas L, Schacht E, Bischoff HA. Better functional mobility in community dwelling elderly is related to D-hormone and a minimal calcium intake of more than 512 mg/day. Osteoporos Int 2003; 14: S34.
20. Кукес В.Г., Аникин Г.С., Минина Е.С. Остеопороз в практике врача-терапевта: роль альфакальцитриола. Справ. поликлин. врача. 2015; 3: 47–51. / Kukes V.G., Anikin G.S., Minina E.S. Osteoporoz v praktike vracha-terapevta: rol' alfakaltsidola. Sprav. poliklin. vracha. 2015; 3: 47–51. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru
Ячинская Татьяна Витальевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ДВГМУ. E-mail: yachinskaya@yandex.ru