

Альфакальцидол – оптимальный препарат витамина D для лечения остеопороза у пациентов старше 45 лет

И.С.Дыдыкина^{✉1}, П.С.Коваленко¹, А.А.Коваленко²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34а;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

dydykina_is@mail.ru

В статье представлены сведения о физиологической роли витамина D, основных причинах дефицитных состояний и особенностях метаболизма нативной и активной форм витамина D, в том числе после 45 лет. Сделан акцент на том, что альфакальцидол вследствие отсутствия почечного метаболизма демонстрирует большую клиническую эффективность по сравнению с нативным витамином D в лечении различных типов остеопороза при схожем профиле безопасности. Альфакальцидол в виде монотерапии входит в клинические рекомендации по лечению остеопороза – в отличие от нативного витамина D, – так как продемонстрировал более выраженный эффект в отношении повышения минеральной плотности кости, снижения риска падений, уменьшения переломов и значимое снижение болевого синдрома. Широкие возможности подбора индивидуальных доз препарата Альфа Д3-Тева® (альфакальцидол) позволяют свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов всех возрастов.

Ключевые слова: остеопороз, остеопоротические переломы, нативный витамин D, активные метаболиты витамина D, метаболизм витамина D, альфакальцидол.

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А. Альфакальцидол – оптимальный препарат витамина D для лечения остеопороза у пациентов старше 45 лет. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 163–166.

Review

Alfacalcidol is the optimal vitamin D preparation for the treatment of osteoporosis in patients older than 45 years

I.S.Dydykina^{✉1}, P.S.Kovalenko¹, A.A.Kovalenko²

¹V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34a;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉dydykina_is@mail.ru

Abstract

The article presents information on the physiological role of vitamin D, the main causes of deficient conditions and the peculiarities of the metabolism of native and active forms of vitamin D, including after 45 years. The emphasis is that alfacalcidol, due to the absence of renal metabolism, demonstrates greater clinical effectiveness than native vitamin D in the treatment of various types of osteoporosis with a similar safety profile. Alfacalcidol in the form of monotherapy is included in the clinical recommendations for the treatment of osteoporosis – in contrast to native vitamin D – because it showed a more pronounced effect on the increase of bone mineral density, reducing the risk of falls, reducing fractures and a significant reduction in the pain syndrome. The wide choice of individual doses of Alfa D3-Teva® (alfacalcidol) allows to minimize the risk of side effects, which together with the prevention of new fractures, elimination of pain syndrome and improvement of motor activity contributes to improving the quality of life of patients of all ages.

Key words: osteoporosis, osteoporotic fractures, native vitamin D, active metabolites of vitamin D, metabolism of vitamin D, alfacalcidol.

For citation: Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A. Alfacalcidol is the optimal vitamin D preparation for the treatment of osteoporosis in patients older than 45 years. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 163–166.

Начало XXI в. в России ознаменовано изданием целой серии клинических рекомендаций (руководств) для врачей общей практики и узких специалистов. Целью создания таких пособий являлось совершенствование диагностики, профилактики и лечения заболеваний с позиций доказательной медицины. По мнению большого числа врачей, клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение», впервые изданные в 2005 г. под редакцией Л.И.Беневоленской и О.М.Лесняк, дополненные и переработанные в 2009 и 2012 г., были одним из лучших среди аналогичных руководств [1, 2]. Коллективный труд и участие большого числа авторитетных специалистов из разных областей медицины, занимающихся проблемой остеопороза (ОП), – основная отличительная черта существующих клинических рекомендаций по ОП. Основу рекомендаций составили существующие международные руководства, адаптированные с учетом российской специфики, а также рекомендации экспертов Российской ассоциации по ОП, участвовавших в работе.

Как известно, ОП – системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, для которого характерны уменьшение костной массы и нарушение микроархитектоники костной ткани, а также снижение прочности кости и повышение риска возникновения переломов. Именно переломы, связанные с ОП, представляют огромную социальную и экономическую проблему, являются причиной низкого качества жизни больных, инвалидизации и преждевременной смерти. Всемирная организация здравоохранения рассматривает ОП как заболевание, которое можно не только своевременно распознать, но и предотвратить.

ОП встречается во всех возрастных группах, ассоциируется с целым рядом заболеваний внутренних органов, прежде всего ревматическими и эндокринными, диагностируется как у женщин, так и у мужчин. В ходе эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране в 1990-х годах, было установлено, что 30% женщин и 24% мужчин в возрасте 50 лет и старше болеют ОП [1]. Увеличе-

ние продолжительности жизни и как следствие постарение населения, коморбидные состояния, малоподвижный образ жизни и многое другое поставили ОП в число приоритетных медико-социальных и медико-экономических проблем. Например, при ревматоидном артрите ОП и переломы включены в число 10 основных коморбидных состояний, основанных на распространенности, смертности и предотвращаемости наряду с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом, депрессией и тревогой, ожирением и серьезными инфекциями, а также амилоидозом, курением и заболеваниями легких [3]. Предотвращаемость – оправданная надежда и небеспочвенное ожидание решения проблемы ОП и переломов. Успехи в изучении факторов риска и различных звеньев патогенеза заболевания, разработанные методы первичной и вторичной профилактики болезни, алгоритм оказания помощи больным в клинической практике, совершенствование способов лечения с использованием различных групп лекарственных препаратов позволяют с оптимизмом смотреть в будущее.

Не вызывает сомнений, что проживание в северных широтах, дефицит потребления продуктов, содержащих витамин D, возраст старше 65 лет, нарушение функции почек, ожирение и другие коморбидные состояния являются причиной гиповитаминоза D, который рассматривается как фактор развития ОП и повышения риска падений и переломов. С позиций доказательной медицины для лечения ОП могут использоваться только те препараты, клиническая эффективность которых доказана в отношении снижения риска переломов. Лечение должно проводиться в рекомендованном режиме не менее 3–5 лет, поэтому очень важно добиться понимания значимости длительной терапии и приверженности лечению ОП. Стабилизация или увеличение минеральной плотности кости (МПК) рассматривается как хороший эффект терапии. Потеря МПК или возникновение нового перелома могут свидетельствовать о плохой приверженности пациента рекомендованному лечению.

Решение о начале лечения ОП у мужчин и женщин старше 40 лет может быть принято по результатам индивидуальной оценки 10-летнего абсолютного риска переломов методом FRAX. Использование FRAX особенно рекомендуется в тех случаях, когда проведение денситометрии невозможно (из-за отсутствия оборудования или высокой стоимости исследования) или когда при денситометрии была выявлена остеопения. Тем, кто не знаком с принципами работы и интерпретацией результатов FRAX, можно посмотреть интернет-ссылку www.shef.ac.uk/FRAX/index.jsp?lang=rs. В тех случаях, когда отсутствуют клинические проявления ОП (низкоэнергетические или спонтанные переломы), по данным денситометрии отсутствуют критерии ОП (Т-критерий ниже -2,5 СО) или нет возможности для проведения денситометрии, но при этом по оценке FRAX выявлен высокий риск возникновения перелома, рекомендуется ставить диагноз «вероятный ОП» (М 81.8) и назначать антиостеопоротическое лечение.

При медикаментозной терапии ОП препараты кальция и витамина D должны быть обязательным компонентом любой схемы лечения. Суточное поступление кальция (с учетом продуктов питания) должно быть 1000–1500 мг (безопасная доза). Суточное потребление витамина D колеблется от 800 до 2000 МЕ в зависимости от тяжести ОП, сопутствующих заболеваний и ожирения. При этом людям старше 65 лет при снижении клиренса креатинина менее 60 мл/мин вместо нативного витамина D рекомендуются активные метаболиты или аналоги витамина D.

Термин «витамин D» объединяет группу сходных по химическому строению форм нативного витамина: D₂ и D₃, которые обладают мощным регулирующим влиянием на кальций-фосфорный обмен и другими важными биологическими функциями [1].

Витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм с пищей и содержится преимущественно в рыбьем жире, жирных сортах рыбы (сельдь, скумбрия, лосось), сливочном масле, молоке, злаковых растениях, яичном желтке.

Витамин D₃ (холекальциферол) синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения β-диапазона и тепла и практически не зависит от поступления извне. На его синтез влияют такие факторы, как пигментация кожи человека, широта расположения региона проживания, продолжительность дня, время года, погодные условия и площадь кожного покрова, не прикрытого одеждой. Известно, что примерно 80% витамина D в организме образуется эндогенно, и только около 20% поступает из экзогенных источников (питание и биологически активные добавки). Поэтому зимой в странах, расположенных в северных широтах, в период с октября по март, когда большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, синтез витамина D практически отсутствует. В этих широтах отмечается большое число людей с дефицитом витамина D [1, 4]. Также было установлено, что с возрастом способность кожи производить витамин D₃ уменьшается, а после 65 лет она может снизиться более чем в 4 раза [5, 6], что также вызывает дефицитные состояния.

Говоря о метаболизме витамина D, необходимо отметить, что после синтеза в толще кожи он гидроксигируется в печени до неактивного метаболита – 25-гидроксивитамина D [25(OH)D]. Уровень этого вещества отражает как образование витамина D в коже, так и его поступление с пищей, в связи с чем может использоваться в лабораторной диагностике как маркер содержания витамина D. Далее, для проявления физиологической активности, 25(OH)D метаболизируется в почках до активной формы – 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D], называемой также D-гормоном или кальцитриолом. Регуляция синтеза 1,25(OH)₂D в почках является непосредственной функцией циркулирующего в крови паратиреоидного гормона (ПТГ), на концентрацию которого, в свою очередь, по механизму обратной связи оказывает влияние как уровень самого D-гормона, так и концентрация кальция в плазме крови. Образование 1,25(OH)₂D увеличивается под действием ПТГ, кальция и фосфата сыворотки крови. Измерение в плазме крови 1,25(OH)₂D не может являться индикатором запасов витамина D, поскольку вещество имеет короткий период полураспада (менее 4 ч) и жестко регулируется уровнями ПТГ в зависимости от содержания кальция и фосфора [7]. К тому же концентрация 1,25(OH)₂D в сыворотке крови обычно не снижается до тех пор, пока дефицит витамина D не достигнет критических значений [2, 6, 7].

По мнению диетологов, физиологическая потребность в витамине D для детей и взрослых составляет 10 мкг/сут, а для лиц старше 60 лет – 15 мкг/сут. Однако среднее «потребление» в разных странах колеблется от 2,5 до 11,2 мкг/сут и не обеспечивает суточную потребность в витамине, создавая его дефицит [8]. Дефицит витамина D определяется по уровню 25(OH)D в сыворотке крови при значениях менее 20 нг/мл; уровень 25(OH)D более 20 нг/мл, но менее 30 нг/мл расценивается как недостаточность витамина D, а более 30 нг/мл – как оптимальный уровень витамина D [9–11]. При рахите и остеомалации уровни 25(OH)D чаще всего бывают менее 5–10 нг/мл. При этом, как правило, вторичный гиперпаратиреоз не развивается. Возможно, низкое потребление кальция также является одним из факторов, влияющих на развитие клинических проявлений костной патологии на фоне дефицита витамина D.

В кишечнике витамин D₃ регулирует активное всасывание поступающего с пищей кальция – процесс, почти полностью зависящий от действия этого гормона. В почках он, наряду с другими кальциемическими гормонами, регулирует реабсорбцию кальция в петле нефрона. Также

D-гормон повышает активность остеобластов и способствует минерализации костного матрикса. Вместе с тем он увеличивает активность и количество остеокластов, что стимулирует костную резорбцию, хотя есть исследования, показывающие, что под его влиянием происходит подавление имеющейся повышенной костной резорбции. D-гормон способствует формированию микромозолей в костях и заживлению микропереломов, что повышает прочность и плотность костной ткани.

Недостаточное образование витамина D может привести к снижению уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, что вызывает нарушение всасывания кальция. Снижение уровня кальция в плазме крови и уменьшение $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в свою очередь может вызвать пролиферацию клеток паращитовидной железы и увеличение секреции ПТГ. Развившийся в результате вторичный гиперпаратиреоз вызывает остеокластическую резорбцию кости, нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижение ее плотности и изменение костной архитектуры, что, в свою очередь, приводит к ОП и повышению риска развития переломов.

Уменьшение содержания D-гормона ведет к нарушению функции нервно-мышечного аппарата, так как проведение импульсов с двигательных нервов на поперечно-полосатую мускулатуру и сократимость последней являются кальций-зависимыми процессами. Рецепторы к $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ присутствуют в мембране мышечных клеток, где и регулируют транспорт кальция и фосфата, а также в ядре клеток, где участвуют в производстве энергии для сокращения мышцы. Мышечные клетки обладают способностью локально превращать $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Таким образом, недостаточность D-гормона вносит свой «вклад» в нарушение двигательной активности, координации движений и как следствие повышает риск падений, прежде всего у пожилых пациентов. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал значительное снижение риска падений при приеме препаратов витамина D по сравнению с пациентами в группе контроля [12].

Для профилактики и лечения ОП и дефицитных состояний витамина D широко используется как нативный витамин D, так и химически синтезированные лекарства, являющиеся его аналогами. Эта группа препаратов относится к числу наиболее хорошо переносимых и безопасных средств для лечения состояний, связанных с нарушением кальций-фосфорного обмена, а также заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как первичный и вторичный ОП, рахит, остеомаляция.

Учитывая, что применение препаратов нативного витамина D и его аналогов при лечении ОП довольно продолжительно, большое внимание уделяется именно хорошей переносимости и безопасности данных лекарственных средств. При индивидуальном подборе доз препаратов витамина D на основе оценки уровня кальция в плазме крови риск развития побочных эффектов минимален. Тем не менее при применении активных метаболитов витамина D примерно у 2–4% пациентов возможно развитие ряда побочных эффектов, например гиперкальциемии, что связано с одним из основных механизмов их действия – усилением кишечной абсорбции кальция и фосфора. При индивидуально подобранной дозе указанные побочные эффекты наблюдаются достаточно редко [13, 14]. При возникновении побочных эффектов или увеличении уровня кальция выше $2,75\text{ммоль/л}$ рекомендуется отменить лечение на 7–10 дней, а затем возобновить его с использованием уменьшенной на 50% дозы, контролируя общее состояние пациента и уровень кальция в крови [16].

Одним из значимых отличий активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) от его нативной формы является отсутствие II этапа активации витамина D_3 – 1α -гидроксилирования в почках. Известно, что после 40 лет скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается на 1%

ежегодно, следовательно, отсутствие почечного метаболизма может быть особенно важно для терапии пациентов старше 45 лет, а также для тех, кто страдает различными хроническими заболеваниями почек [16].

Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) широко используются как в моно-, так и в комбинированной терапии ОП в сочетании с другими антирезорбтивными препаратами, поскольку не только тормозят потерю костной массы, но и снижают интенсивность боли в костях, риск развития переломов. Помимо этого показанием к назначению активных метаболитов витамина D являются выраженная гипокальциемия, псевдо- и гипопаратиреоз, хроническая почечная недостаточность, в том числе ее терминальная форма, а также хроническая болезнь почек с СКФ < 60 мл/мин, высокий риск падений у пожилых пациентов. [2, 17].

В ряде исследований активные метаболиты витамина D продемонстрировали лучшую эффективность по сравнению с нативным витамином D для снижения риска падений у пациентов с ОП [16], особенно при снижении СКФ [18], при компенсации дефицита 25(ОН)D у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [19] и диабетической нефропатией [20].

Назначая препараты нативного витамина D в возрасте 45 лет и старше, а также на фоне коморбидных состояний или сопутствующей терапии лекарственными средствами, влияющими на эффективность витамина D, следует учитывать, что возможны нарушения всасывания витамина D в кишечнике, его метаболизма в печени или почках, в том числе из-за снижения клиренса креатинина. При этом активные метаболиты витамина D, такие как альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®), имеют преимущества по сравнению с нативными формами, так как для превращения в активную форму (D-гормон) нуждаются только в одном этапе гидроксилирования в печени и не зависят от снижения СКФ [16, 21]. Широкому применению кальцитриола в клинической практике мешает высокий риск развития гиперкальциемии (до 40%). Препарат связывается с рецепторами 1,25(ОН)₂D₃ в кишечнике сразу после приема, происходит быстрая абсорбция кальция, а следовательно, повышается риск острой гиперкальциемии. Применение альфакальцидола сопровождается меньшим числом побочных эффектов в виде гиперкальциемии и гиперкальциурии. В отличие от кальцитриола после поступления в организм он не оказывает немедленного эффекта на всасывание кальция в кишечнике, его действие осуществляется после этапа гидроксилирования в печени [15]. Средняя терапевтическая доза альфакальцидола у пациентов с нормальными показателями фосфорно-кальциевого обмена составляет 0,5–1 мкг/сут, препарат может быть назначен 1 раз в день [13].

Таким образом, препараты активных метаболитов витамина D оказывают лечебный эффект при разных типах и формах ОП, снижают риск падений, могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоретическими средствами (например, с бисфосфонатами, средствами заместительной гормональной терапии) и солями кальция. Благодаря активной форме и как следствие отсутствию почечного метаболизма альфакальцидол демонстрирует большую клиническую эффективность по сравнению с нативным витамином D в лечении ОП при схожем профиле безопасности. Альфакальцидол в виде монотерапии входит в клинические рекомендации по лечению ОП, в отличие от нативного витамина D. Широкие возможности подбора индивидуальных доз препарата

Альфа Д3-Тева® (альфакальцидол) позволяют свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов всех возрастов.

Литература/References

1. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. М: ГЭОТАР-Медиа, 2005; с.146–63. / Benevolenskaia L.I., Lesniak O.M. Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Klinicheskie rekomendatsii. M: GEOTAR-Media, 2005; s.146–63. [in Russian]
2. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Benevolenskaia L.I., Lesniak O.M. Osteoporoz. 2-e izd., pere-rab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
3. Loza E, Lajas C, Andreu JL et al. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2015; 35 (3): 445–58.
4. Бахтиярова С.А., Лесняк О.М. Дефицит витамина D среди пожилых людей. Общ. лечеб. практика. 2004; 1: 26–32. / Bakhtiarova S.A., Lesniak O.M. Defitsit vitamina D sredi pozhiilykh liudei. *Obshch. vracheb. praktika*. 2004; 1: 26–32. [in Russian]
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
6. Henderson L, Irving K, Gregori J et al. The National Diet and Nutrition Survey: Adults aged 19–64 years. V. 3. Vitamin and mineral intake and urinary analysis. London: The Stationery Office, 2003.
7. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 582S–6S.
8. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник. М.: МЦФЭР, 2004. / Spirichev V.B. Vitaminy, vitaminopodobnye i mineralnye veshchestva. *Spravochnik*. M.: MTSFER, 2004. [in Russian]
9. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-8. / Normy fiziologicheskikh potrebnosti v energii i pishchevnykh veshchestvakh dlia razlichnykh grupp naseleniia Rossiiskoi Federatsii. *Metodicheskie rekomendatsii MR 2.3.1.2432-8*. [in Russian]
10. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21 (7): 1151–4.
11. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011 3; 1: 53–64.
12. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692. DOI: 10.1136/bmj.b3692
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа Д3-Тева®, ЛСР-007813/10. / Instrukttsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Alfa D3-Teva®, LSR-007813/10. [in Russian]
14. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21 (7): 1121–32.
15. Лесняк О.М. Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных. Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2014; 1 (10). / Lesniak O.M. Effektivnost' i bezopasnost' al'fakal'tsidola v lechenii osteoporoza i preduprezhdenii perelomov: obzor sovremennykh dannykh. *Effektivnaia farmakoterapiia. Revmatologiya, travmatologiya i ortopediya*. 2014; 1 (10). [in Russian]
16. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *PMЖ*. 2009; 17 (7): 477–86. / Shvarts G.Ia. Defitsit vitamina D i ego farmakologicheskaja korrektsiia. *RMZh*. 2009; 17 (7): 477–86. [in Russian]
17. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. Эффективная фармакотерапия. 2013; 2: 14–29. / Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.Ia. Vitamin D v terapii osteoporoza: ego rol' v kombinatsii s preparatami dlia lecheniia osteoporoza, vneskeletnye efekty. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2013; 2: 14–29. [in Russian]
18. Richy F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 102–7.
19. Del Valle E, Negri AL, Fradinger E et al. Weekly high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency/insufficiency in hemodialysis patients: A pilot trial. *Hemodial Int* 2014; DOI: 10.1111/hdi.12209
20. Mager DR, Jackson ST, Hoffmann MR et al. Vitamin D supplementation and bone health in adults with diabetic nephropathy: the protocol for a randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord* 2014; 14: 66. DOI: 10.1186/1472-6823-14-66
21. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692. DOI: 10.1136/bmj.b3692

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дыдыкина Ирина Степановна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. по изучению безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «НИИР им. В.А.Насоновой».

E-mail: dydykina_is@mail.ru

Коваленко Полина Сергеевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с Центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

E-mail: polina_dydykina@mail.ru

Коваленко Алексей Анатольевич – глав. врач санатория «Звенигород» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: alexsey-kovalenko@yandex.ru