



ФГБУ
«Эндокринологический
научный центр»
Минздрава России

Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты

Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская

Адрес для переписки: Людмила Яковлевна Рожинская, rozh@endocrincentr.ru

В обзоре приведены данные о потребности в витамине D для нормальной минерализации костной ткани, фосфорно-кальциевого и костного обмена, а также свидетельства плейотропных эффектов D-гормона; описаны методы лабораторного исследования содержания витамина D в сыворотке крови, названы критерии нормы, дефицита и недостаточности витамина D в организме человека.

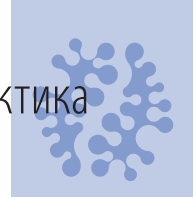
Проанализирована роль препаратов для лечения остеопороза и, главным образом, витамина D в комбинированной терапии у пожилых пациентов со сниженной минеральной плотностью кости (МПК) и нарушениями микроархитектоники. На основании результатов исследований показано, что комбинация алендроновой кислоты 70 мг и холекальциферола 5600 МЕ в одной таблетке (Фосаванс® форте) может применяться без дополнительных добавок кальция у подавляющего большинства пациентов со средним потреблением кальция с продуктами питания. Антирезорбтивный эффект алендроновой кислоты и достаточное содержание витамина D способствуют более быстрому переводу нативного витамина D в D-гормон и значительному повышению фракционной абсорбции кальция из тонкой кишки. Применение Фосаванса форте 1 раз в неделю более эффективно для нормализации уровня витамина D и способствует статистически значимо более высокой прибавке МПК в позвонках и бедре по сравнению с традиционной терапией остеопороза в сочетании с добавками кальция и витамина D.

Отдельное внимание в обзоре уделяется безопасности применения различных препаратов для лечения остеопороза, в частности редким нежелательным явлениям, а также возможности назначения терапии остеопороза сразу после перелома.

Ключевые слова: витамин D, гормон D, остеопороз, алендроновая кислота, холекальциферол, Фосаванс, Фосаванс форте

Достижения современной медицины в области лечения и предупреждения инфекционных заболеваний (применение антибиотиков, вакцинация), диспансеризация и профилактические программы, а также значительное повышение уровня хирургической помощи при срочных и плановых операциях позволили существенно увеличить продолжительность жизни населения, особенно в развитых странах [1, 2]. Рост числа пожилых людей в популяции ставит перед медициной новую задачу: максимальное сохранение активности, независимости и качества их жизни.

С возрастом резко повышается риск артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезни, сердечной недостаточности, сахарного диабета (СД) 2 типа, заболеваний периферических артерий, снижения когнитивных функций с развитием деменции, онкологических заболеваний, а также падений и переломов. В зависимости от генетической предрасположенности, образа жизни и совокупности факторов риска пожилой человек преимущественно сталкивается с определенными заболеваниями, ассоциированными с возрастом. В связи с этим представляется необходи-



мым выделять среди пожилых лиц группы риска по развитию тех или иных заболеваний для проведения профилактики и лечения до развития необратимых осложнений.

Низкотравматичные переломы вследствие остеопороза связаны с острой и хронической болью, инвалидизацией, ограничением движения до полной иммобилизации, ухудшением качества жизни и в некоторых случаях с полной социальной изоляцией. Общий риск перелома бедра, лучевой кости и позвонков в течение жизни сопоставим с риском сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Согласно данным статистики, женщины старше 45 лет с низкотравматичными переломами вследствие остеопороза находятся в стационаре значительно дольше, чем по причине других заболеваний (таких как СД, инфаркт миокарда и рак молочной железы) [4]. Низкотравматичные переломы отнимают больше ожидаемой продолжительности здоровой жизни (повышают показатель DALY (Disability Adjusted Life Year – годы жизни с поправкой на инвалидность)), чем любые онкологические заболевания, за исключением рака легких [5, 6].

Дефицит витамина D у лиц пожилого возраста существенно увеличивает риск переломов [7–9]. Это обусловлено тем, что у больных с дефицитом витамина D более низкая минеральная плотность кости (МПК), слабые мышцы, неустойчивая походка; они чаще теряют равновесие и падают [10, 11]. В некоторые клинические рекомендации по лечению остеопороза, в частности в Канаде и США, с 2010 г. включено рутинное определение уровня витамина D [12, 13], поскольку уровень витамина D важен для адекватного ответа на терапию остеопороза [14, 15]. Эксперты в Великобритании и Европе предпочитают от массового скрининга населения, но рекомендуют исследовать уровень витамина D в сыворот-

ке крови у лиц с заболеваниями костной ткани [16, 17].

Методы исследования витамина D в сыворотке крови

Существует около 40 метаболитов витамина D [18]. Большинство из них, за редким исключением, имеют очень короткий период полужизни и поэтому не представляют клинического интереса [19]. Самый продолжительный период полужизни (время, в течение которого концентрация препарата в организме снижается на 50%) у нативного витамина D холекальциферола – от 21 до 30 дней [20, 21]. Биологически активный D-гормон (1,25(OH)₂D₃) разрушается через 4–15 часов [22, 23] и измеряется в пмоль/л в отличие от нативного витамина D, который определяется в нмоль/л. Таким образом, именно уровень нативного витамина D наиболее точно отражает запас витамина D в организме, как полученного с продуктами питания или добавками, так и образованного при ультрафиолетовом (УФ) облучении. Результат исследования нативного витамина D может быть представлен в нмоль/л и нг/мл, при этом сывороточное содержание 2,5 нмоль/л соответствует 1 нг/мл [16].

Для определения витамина D широко применяются методы иммуноанализа [16]. Современные автоматизированные системы позволяют быстро исследовать большое количество образцов фактически в день сдачи биоматериала. Помимо необходимости в стандартизации и калибровке, к недостаткам метода относят невозможность выделить эргокальциферол (D₂) и холекальциферол (D₃). Однако в норме D₂ почти никогда не определяется у человека, за исключением тех случаев, когда пациент получает D₂ в составе пищевых добавок или лекарственных препаратов.

Тандемная масс-спектрометрия позволяет выделить D₂ и D₃, но этот метод намного более трудоемкий и дорогостоящий. Коли-

чество образцов, которые могут быть проанализированы ежедневно, значительно меньше.

Влияние витамина D на скелет человека

Витамин D (холекальциферол/эргокальциферол) необходим для развития и поддержания функций опорно-двигательного аппарата в течение всей жизни человека. Открытие витамина D в начале XX века связано с лечением рахита у детей [24]. Эргокальциферол образуется при УФ-облучении стерола дрожжей и грибов и может попадать в организм человека с продуктами растительного происхождения. Холекальциферол синтезируется в коже под воздействием УФ-лучей, а также содержится в жирных сортах рыбы (лосось, скумбрия, сельдь) [25]. Холекальциферол и эргокальциферол биологически инертны и нуждаются в гидроксировании в печени и почках для превращения в D-гормон (1,25(OH)₂D), который по своей сути относится к стероидным гормонам [26–28] и взаимодействует с ядерным рецептором в различных тканях человека [29]. В тонкой кишке витамин D способствует всасыванию кальция. Без витамина D всасывается только 10–15% кальция из продуктов питания и 60% фосфора, в то время как при нормальном содержании витамина D всасывается 30–40% кальция и 80% фосфора [29, 30]. Кроме того, D-гормон способствует реабсорбции кальция в почках [31]. Взаимодействуя с рецептором к D-гормону на остеобластах, 1,25(OH)₂D повышает экспрессию лиганда активатора рецептора каппа-бета (RANKL), который, в свою очередь, способствует дифференцировке моноцитов в зрелые остеокласты [29–31].

Внескелетные эффекты D-гормона

Широкое распределение рецептора к D-гормону в организме человека [32] породило целый ряд исследований и гипотез о внеске-

эндокринология



летних эффектах витамина D. В 2012 г. Американская ассоциация эндокринологов на основании систематического обзора литературы опубликовала официальное заключение по поводу внескелетных эффектов витамина D [33] (табл. 1). Таким образом, пока именно эффекты витамина/гормона D в отношении костной ткани остаются наиболее доказанными и клинически значимыми.

Статус витамина D: дефицит, недостаточность, норма

В связи с широкой распространенностью дефицита витамина D среди лиц пожилого возраста [7–9] в этой возрастной группе традиционные методы выявления референтного интервала не применяются. При решении вопроса о необходимости лечебного вмешательства в большей степени ориентируются на данные о минерализации

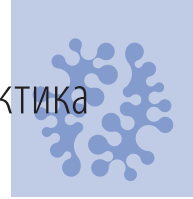
костной ткани или ряд биохимических показателей.

При дефиците витамина D снижается всасывание кальция и фосфора из кишечника, что приводит к относительному дефициту кальция и последующему повышению паратгормона (ПТГ) [35, 36]. При вторичном гиперпаратиреозе уровень кальция поддерживается в нормальных границах за счет мобилизации кальция из костной ткани и повышения выделения

Таблица 1. Внескелетные эффекты витамина/гормона D [33]

Орган, система или заболевание	Эффект витамина D	Практические рекомендации
Кожа и волосные фолликулы	D-гормон оказывает антипролиферативное влияние на кератиноциты, в том числе при дефекте рецептора к витамину D у животных резко возрастает риск малигнизации кожи под воздействием УФ-излучения. D-гормон влияет на обновление волосных фолликулов (через рецептор, но не напрямую)	Оправдано применение витамина D при пролиферативных заболеваниях кожи, например псориазе, но нет рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих его преимущество по сравнению с другими препаратами
Ожирение, СД 2 типа	На клеточном уровне и в рамках нормальной физиологии эффекты D-гормона при этих заболеваниях не были доказаны. Хотя дефицит витамина D наблюдается при ожирении и СД 2 типа, причинно-следственная связь не вполне установлена	Нет оснований рекомендовать витамин D для лечения или предупреждения ожирения и/или СД. Однако влияние дефицита витамина D у этих пациентов на костную ткань должно учитываться*
Падения у пожилых пациентов	Имеется достаточно данных, подтверждающих, что у пожилых людей с дефицитом витамина D (< 20 нг/мл) препараты нативного витамина D снижают риск падений. Препараты витамина D вместе с кальцием в этом случае могут быть эффективны	Коррекция дефицита витамина D может нести дополнительную пользу в плане снижения риска падений у пожилых пациентов. Оправдано выделение пациентов с высоким риском падений и проведение дальнейших исследований для подбора оптимального режима дозирования витамина D в этой популяции пациентов
Злокачественные новообразования	Несмотря на биологическое обоснование возможной роли витамина D в предупреждении злокачественных новообразований, имеющиеся доказательства разноречивы и не могут привести к единому выводу. Более полные данные представлены по раку толстой кишки и совсем слабые доказательства – касательно других злокачественных новообразований	Пока нет оснований рекомендовать средние или высокие дозы витамина D для предупреждения злокачественных новообразований или их комплексной терапии. Исследования в этой области продолжаются
Сердечно-сосудистые заболевания	Недостаток рандомизированных контролируемых исследований не позволяет с уверенностью подтвердить результаты проспективных наблюдательных исследований о положительном влиянии витамина D на риск сердечно-сосудистых заболеваний	Нет оснований назначать препараты витамина D для снижения сердечно-сосудистого риска. Однако дальнейшие исследования в этой области перспективны. Необходимо учитывать, что только препараты кальция в дозе больше 500 мг способствовали увеличению сердечно-сосудистого риска [34]
Иммунная система	Огромное количество доказательств <i>in vitro</i> и <i>ex vivo</i> свидетельствует об активации рецептора к витамину D на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и лимфоцитах, что важно для контроля как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Однако дозы витамина D или аналогов, которые были нужны для достижения иммуномодулирующего эффекта во всех случаях, кроме псориаза, неминуемо приводили к гиперкальциемии	Есть данные о применении нативного витамина D для повышения доступности D-гормона для моноцитов – макрофагов, активированных заболеванием. Однако четкие рекомендации отсутствуют

* Примечание авторов статьи – ред.



фосфора с мочой. Опосредованное ПТГ повышение активности остеокластов создает локальные участки слабой кости и приводит к системной потере МПК при измерении методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy x-ray absorptiometry, DXA) с развитием остеопении и остеопороза. Фосфатурия, в свою очередь, приводит к снижению уровня фосфора. Все вместе это создает предпосылки для нарушения минерализации скелета [37]. У детей зоны роста не закрыты и минерал не накоплен, поэтому дефицит витамина D и нарушение минерализации скелета приводят к деформации костей. А у взрослых, поскольку зоны роста уже закрыты и минеральный компонент набран, остеопения проявляется снижением МПК и может остаться недиагностированной. По некоторым данным, при выраженном дефиците витамина D у больных отмечаются боль в костях, слабость мышц и может увеличиваться риск падений [37].

Чрезвычайно сложным представляется выбор того критического уровня витамина D, который следует поддерживать для оптимального метаболизма костной ткани. Несколько исследований было проведено, чтобы определить взаимосвязь уровня витамина D с основными показателями минерализации и метаболизма костной ткани. Гистоморфометрические исследования подвздошных костей, полученных при аутопсии 675 мужчин и женщин, показали признаки нарушения минерализации (большую поверхность, площадь и толщину остеоида) при сывороточном уровне витамина D меньше 25 нмоль/л. Некоторые изменения остеоида, хотя и менее выраженные, наблюдались при содержании витамина D меньше 50 нмоль/л [38]. Существует зависимость между уровнем витамина D и ПТГ: уровень ПТГ достоверно снижается при содержании витамина D от 25 до 50 нмоль/л, а затем достигает плато [39]. Маркеры костного обмена выше у пациентов с уров-

Таблица 2. Определение дефицита и недостаточности витамина D с позиции его влияния на костную ткань на основании рекомендаций авторитетных организаций различных стран

Документ	Дефицит витамина D	Недостаточное содержание витамина D	Достаточное содержание витамина D
Рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) при поддержке Международного фонда остеопороза (IOF), 2013 г. [41]	< 25 нмоль/л, или < 10 нг/мл	< 50 нмоль/л, или < 20 нг/мл	50–75 нмоль/л, или 20–30 нг/мл. В некоторых случаях и для достижения максимального эффекта (↓ переломы, падения, летальность) > 75 нмоль/л, или > 30 нг/мл
Практические рекомендации Национального общества Великобритании по лечению остеопороза, 2013 г. [15]	< 30 нмоль/л, или < 12 нг/мл	30–50 нмоль/л, или 12–20 нг/мл	> 50 нмоль/л, или > 20 нг/мл
Клинические рекомендации Эндокринологического общества США, 2011 г. [24]	< 50 нмоль/л, или < 20 нг/мл	51–74 нмоль/л, или 21–29 нг/мл	≥ 75 нмоль/л, или ≥ 30 нг/мл

нем витамина D ниже 25 нмоль/л и также выходят на уровень плато после этой цифры [40]. Вместе с тем определение дефицита витамина D, его недостаточности и нормы по-прежнему варьирует в клинических рекомендациях и консенсусах разных стран. В табл. 2 представлены данные последних рекомендаций, опубликованных в Европе [41], Великобритании [16] и США [25]. Также нет единого мнения относительно дозировки витамина D для пациентов разного возраста. При использовании с профилактическими целями у женщин в постменопаузе и мужчин старшей возрастной группы в основном рекомендуется ежедневное потребление витамина D в дозе от 600 до 2000 МЕ [16, 25, 41] или интермиттирующий прием витамина D (1 раз в неделю, 1 раз в месяц или (максимально) 1 раз (100 000 МЕ) в 4 месяца). Применение 4000–10 000 МЕ витамина D ежедневно считается безопасным, но рекомендуется довольно редко [25, 41]. Высокие дозы витамина D в интермиттирующем режиме, в частности 300 000 МЕ однократно, могут спровоцировать гиперкальциемию, а 500 000 МЕ ежегодно повышает риск низко-

травматичных переломов [16, 25]. При установленном дефиците витамина D рекомендовано применять по 50 000 МЕ витамина D 1 раз в неделю в течение 6 [16] или 8 недель [25] и уже затем ежедневную или интермиттирующую поддерживающую дозу. В целом прием витамина D не зависит от приема пищи, не требует никаких специальных условий, в том числе определенного содержания жира в продуктах питания. Однако фактически все клинические рекомендации по лечению остеопороза у женщин в постменопаузе и мужчин старшей возрастной группы не предусматривают применения добавок витамина D в качестве монотерапии остеопороза [12, 13, 17]. В постменопаузе наблюдается изменение процессов костного обмена: ускорение как костеобразования, так и костного разрушения [42], причем последнее значительно преобладает, приводя к потере костной ткани в каждом цикле костного ремоделирования. В популяционных исследованиях было показано, что повышение уровня как маркера костеобразования (остеокальцина), так и маркера костного разрушения может служить независимым предикто-



Еженедельная комбинация алендроновой кислоты 70 мг и холекальциферола 5600 МЕ в одной таблетке (Фосаванс® форте) более эффективна не только для повышения уровня витамина D, но и для увеличения МПК по сравнению с традиционным добавлением препаратов кальция и витамина D к основной терапии остеопороза.

ром быстрой потери МПК и повышения риска переломов, но эти данные не валидизированы для применения в ежедневной клинической практике [43–45].

Таким образом, препараты для лечения остеопороза должны воздействовать на костный обмен, в то время как витамин D влияет на минерализацию и фосфорно-кальциевый обмен, дополняя основную терапию.

Медикаментозное лечение остеопороза

Решение о назначении терапии с целью предупреждения низкотравматических переломов принимают в следующих случаях: при имеющемся в анамнезе переломе крупной кости или позвонка у женщины в постменопаузе или мужчины старше 50 лет при минимальной травме, в том числе при падении с высоты собственного роста; при высокой вероятности низкотравматических переломов, рассчитанной с помощью калькулятора оценки риска переломов FRAX (Fracture risk assessment tool) (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>) для каждой возрастной группы, или при диагностированном остеопорозе по данным DXA [12, 13, 17]. Каждый из трех перечисленных пунктов имеет самостоятельное значение. Важно, что отсутствие снижения МПК по DXA не является противопоказанием для начала терапии остеопороза при низкотравматичном переломе

в анамнезе или высоком риске переломов по FRAX для данной возрастной группы.

Наиболее широко применяются антирезорбтивные препараты, которые уменьшают активность и продолжительность жизни остеокластов (бисфосфонаты, БФ) или снижают образование остеокластов (деносумаб) и, соответственно, костное разрушение [46–51]. Антирезорбтивные препараты самостоятельно не влияют на костеобразование. Однако процессы костного обмена у взрослого человека сопряжены, поэтому при уменьшении костного разрушения довольно скоро наблюдается и снижение костеобразования. В целом у женщин в постменопаузе костный обмен возвращается к уровню пременопаузы.

В качестве альтернативы перечисленным выше препаратам можно использовать анаболическую терапию (терипаратид). В этом случае значительно увеличивается костеобразование, но очень скоро вследствие сопряженности процессов формирования и резорбции костной ткани в крови отмечается повышение уровня маркеров костного разрушения [52]. Анаболическая терапия позволяет синтезировать новую костную ткань, но имеет ограничения по срокам использования (1,8–2 года) и стоимости лечения, поэтому, как правило, после нее назначается антирезорбтивная терапия.

Повышенный интерес к стронция ранелату в первые годы после его появления был во многом обусловлен данными о некоем разобщении костного обмена с увеличением костеобразования и подавлением костного разрушения, полученными в исследованиях на животных и в одном исследовании III фазы у человека [53–56]. В дальнейших исследованиях эти результаты не подтвердились, а стронция ранелат в дозе 2 г ежедневно демонстрировал слабый антирезорбтивный эффект: снижение уровня маркера костеобразования (N-концевого пропепти-

да коллагена первого типа) на 14% ($p = 0,005$) за 3 месяца, на 18,8% за 6 месяцев и общее снижение маркера костного разрушения на 11% ($p = 0,013$) [57]. Уплотнение и утяжеление кости за счет содержания стронция было предложено в качестве объяснения механизма действия препарата [58, 59]. В 2012, 2013 гг. Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) были введены ограничения на применение стронция ранелата. Этот препарат не рекомендован пациентам с ИБС, цереброваскулярной болезнью, заболеваниями периферических артерий, плохо контролируемой АГ [60], с тромбозами и тромбоемболиями, в том числе в анамнезе, а также пациентам с факторами риска тромбообразования [61].

В Российской Федерации довольно широко применялись активные метаболиты витамина D (альфакальцидол) и D-гормон (кальцитриол) [27], однако в настоящее время эти препараты не рекомендуются в качестве монотерапии пациентам с установленным остеопорозом [12, 13, 17]. Кальцитонин лосося также не может быть рекомендован для длительной терапии остеопороза из-за низкой эффективности и небольшого повышения риска онкологических заболеваний.

На сегодняшний день накоплен большой опыт по эффективному применению БФ. Первый БФ, зарегистрированный для лечения постменопаузального остеопороза, – алендронат натрия (Фосамакс) – применяется с 1995 г. Исследования противопереломной эффективности алендроновой кислоты FIT (Fracture Intervention Trial) 1 [62] и FIT 2 [63] стали образцом для всех последующих рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) препаратов для лечения остеопороза. Объединенные данные этих исследований продемонстрировали эффективность алендроновой кислоты в отношении предупреждения всех переломов (рис. 1) [64]. Оригинальный пре-



парат алендроната натрия (Фосамакс) изучался при подавляющем большинстве заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу. Фосамакс эффективно повышал МПК и подавлял маркеры костного обмена у пациентов с СД 2 типа [65], субклиническим тиреотоксикозом (при супрессивной терапии по поводу рака щитовидной железы, плохо контролируемой болезнью Грейвса и функциональной автономии) [66, 67], иммобилизационном остеопорозе вследствие инсульта или при синдроме Паркинсона [68], глюкокортикоидном остеопорозе [69, 70] и ряде других заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу.

Детальные результаты исследований эффекта алендроната натрия у мужчин и женщин обсуждаются в систематическом обзоре, посвященном 10-летнему опыту применения препарата [46].

Сходный механизм действия позволил объединить данные клинических исследований различных БФ в метаанализ, показавший снижение относительного риска (ОР) переломов позвонков на 59% (ОР = 0,413; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,279–0,612), внепозвоноковых переломов на 21% (ОР = 0,796; 95% ДИ 0,739–0,858), переломов бедра на 29% (ОР = 0,711; 95% ДИ 0,616–0,820) и всех переломов на 24% (ОР = 0,762; 95% ДИ 0,680–0,855). Еще более высокая эффективность БФ в отношении предупреждения переломов бедра была показана при анализе баз данных приверженных к лечению пациентов в реальной клинической практике [71].

Проблема приверженности пациентов к лечению остеопороза широко обсуждается. Более новые БФ, хотя и не продемонстрировали значимо лучшей эффективности в профилактике переломов по сравнению с алендронатом, широко применяются для лечения остеопороза благодаря более удобному режиму дозирования [72, 73]. Однако не следует забывать о том, что результаты всех исследований основывались на данных о приме-



* Перелом ключицы, бедра, таза, голени, запястья.

Рис. 1. Эффективность алендроната натрия (Фосамакса) для предупреждения всех низкотравматичных переломов (адаптировано по [64])

нения пациентами препарата для лечения остеопороза в сочетании с ежедневным приемом кальция и витамина D. Так, при исследовании алендроновой кислоты пациенты получали 250 МЕ витамина D и 500 мг кальция [64], при исследовании ибандроната – 400 МЕ витамина D в сочетании с 500 мг кальция [74]. В ключевом исследовании золедроновой кислоты пациенты ежедневно принимали также 400–1200 МЕ витамина D и 1000–1500 мг кальция [75]. Деносуаб исследовали в комбинации с витамином D в дозе 400–800 МЕ и кальцием – 1000 мг ежедневно [76], такие же дозы витамина D и кальция использовались в исследовании стронция ранелата [56].

Дефицит витамина D наряду с низкой приверженностью к лечению этими препаратами, вариантами их биодоступности, тяжелым дефицитом кальция и развитием других заболеваний, усугубляющих состояние костной ткани, рассматривается как наиболее частая причина отсутствия эффекта или недостаточного эффекта при лечении остеопороза. В зависимости от выбранных критериев эффективности у 18–35% пациентов не возникает должного ответа на лечение [77, 78]. МПК увеличивается более значительно при уровне витамина D > 25 нг/мл [79].

Еще лучших результатов в отношении прибавки МПК, снижения уровня маркеров костного разрушения удается достичь при уровне витамина D > 30 нг/мл [80].

Недостаточное содержание витамина D регистрируется у 30–68% женщин (в зависимости от критериев недостаточности) в постменопаузе, получающих лечение остеопороза, в том числе препараты витамина D [36, 80, 81].

Для повышения приверженности к лечению витамином D возможно интермиттирующее дозирование холекальциферола, но не препаратов кальция. Как уже упоминалось, можно применять препарат 1 раз в неделю или в месяц с перерасчетом ежедневной поддерживающей дозы на соответствующее количество дней. Максимальная рекомендуемая доза – 100 000 МЕ 1 раз в 4 месяца [25, 82].

Эффективность и переносимость комбинации алендроновой кислоты и недельной дозы витамина D в одной таблетке – Фосаванс®

Возможность интермиттирующего приема витамина D послужила основой для создания комбинации алендроната натрия с недельной дозой холекальциферола в одной таблетке препарата Фосаванс®, периодичность приема – 1 раз в неделю.

эндокринология



Разработчикам Фосаванса удалось сохранить биодоступность и биоэквивалентность алендроната натрия и витамина D в одной таблетке, сопоставимые с таковыми при их раздельном приеме, однако несколько уменьшился общий срок годности препарата по сравнению с алендронатом натрия без витамина D (Фосамакс) [83]. Инструкция по применению Фосаванса совпадает с рекомендациями по приему Фосамакса. Препарат выпускается в двух формах: алендроната натрия тригидрат 91,37 мг (соответствует 70 мг алендроновой кислоты) + витамин D₃ 100 000 МЕ/г – 26,67 мг (соответствует 2800 МЕ холекальциферола) (Фосаванс®), что эквивалентно ежедневному приему витамина D в дозе 400 МЕ, и алендроната натрия тригидрат 91,37 мг (соответствует 70 мг алендроновой кислоты) + витамин D₃ 100 000 МЕ/г – 53,33 мг (соответствует 5600 МЕ холекальциферола) (Фосаванс® форте), что эквивалентно приему 800 МЕ витамина D ежедневно. Ежедневная доза витамина D 400 МЕ широко использовалась в комбинации с препаратами для лечения остеопороза в РКИ [74–76] и была рекомендована Институтом медицины США для женщин в возрасте 51–70 лет [84]. Однако в последующем было выявлено, что положительный эффект витамина D в отношении переломов и, возможно, падений тем лучше, чем выше содержание витамина D в сыворот-

ке крови, которое зависит от дозы препарата. Важно понимать, что в первую очередь нужно ориентироваться на содержание витамина D в сыворотке крови. Поэтому рекомендуемые дозы витамина D были увеличены до 800 МЕ ежедневно для пожилых пациентов с остеопорозом [16, 25, 41]. Эффективность и безопасность Фосаванса и Фосаванса форте исследовали в течение 24 месяцев у пациентов со средним уровнем витамина D 22,8 нг/мл; у 20% этих пациентов наблюдался дефицит витамина D (меньше 15 нг/мл, но больше 9 нг/мл) [85]. В конце исследования количество пациентов с дефицитом витамина D (< 15 нг/мл) составило 18 (6%) из 320 в группе лечения Фосавансом и 10 (3%) из 321 в группе лечения Фосавансом форте, ни у одного пациента уровень витамина D не опустился ниже 9 нг/мл. В целом обе дозировки витамина D позволили достичь и удержать уровень витамина D 20 нг/мл и более, но повышение уровня витамина D до 30 нг/мл чаще достигалось у пациентов, получающих Фосаванс® форте. Лечение было безопасным, не отмечено ни одного случая гиперкальциемии. Выделение кальция с мочой было чуть выше у пациентов, принимающих Фосаванс® форте, но различия были статистически не значимыми [85]. Для оценки эффективности Фосаванса форте по сравнению с другими средствами лечения остеопороза было проведено исследование с участием 515 женщин старше 65 лет с остеопорозом по данным DXA и/или остеопенией и переломом в анамнезе (бедро, позвоночник, лучевой кости, плеча или ключицы) [86]. Пациентки были рандомизированы на две группы: 257 женщин получали 1 таблетку Фосаванс® форте 1 раз в неделю, а 258 пациенток лечили остеопороз по месту жительства средствами и методами на усмотрение врача. Все пациентки имели дефицит витамина D (8–20 нг/мл), средний уровень витамина D составлял 14,9 нг/мл, что отражает

реальную картину в популяции, так как дефицит витамина D очень широко распространен, особенно у пациентов с остеопорозом без лечения [6–8]. Всех участников исследования опрашивали на предмет потребления кальция с продуктами питания. В группе лечения Фосавансом форте среднее потребление кальция составило 775 ± 386 мг/сут, что статистически значимо не отличалось от такового у пациентов, получавших лечение по месту жительства (835 ± 446 мг/сут). Кроме того, группы не различались по возрасту и тяжести остеопороза. В среднем российские женщины потребляют 683 ± 231 мг/сут кальция с продуктами питания [87], что примерно соответствует уровню, отмеченному в данном исследовании. Очень важно, что пациенты, которым был рекомендован Фосаванс® форте, не получали дополнительных добавок кальция или витамина D и принимали только 1 таблетку препарата в неделю. Подавляющему большинству пациентов, получавших лечение по месту жительства, были назначены БФ (133 человека принимали алендроновую кислоту, 53 – ризедронат, 43 – ибандронат, 9 – золедронат). Кроме того, некоторым пациентам рекомендовали стронция ранелат (n = 15), активные метаболиты витамина D (n = 9), ралоксифен (n = 2), другим больным назначили только препараты кальция и витамина D, 6 человек остались без лечения. Всем пациентам, получавшим лечение по месту жительства, рекомендовались также препараты кальция и витамина D; в 24,1% случаев назначали витамин D в дозе ≥ 800 МЕ. Уже через 6 месяцев лечения удалось достичь нормализации содержания витамина D (> 20 нг/мл, или > 50 нмоль/л) у подавляющего большинства (91,4%) пациентов, получавших Фосаванс® форте, в то время как среди женщин, получавших лечение по месту жительства, – только в 69% случаев. Различия были статистически значимым и сохранилось через

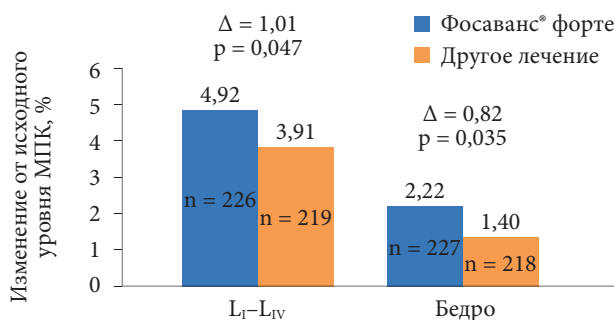


Рис. 2. Влияние еженедельного приема 1 таблетки Фосаванса форте на повышение МПК по сравнению с традиционной терапией остеопороза (препарат для лечения остеопороза + препараты кальция и витамина D) (адаптировано по [86])



12 месяцев: в группе лечения Фосавансом форте 88,7% женщин имели уровень витамина D выше 20 нг/мл, а в группе лечения по месту жительства – 63,1% ($p < 0,0001$); у остальных 36,9% сохранялся дефицит витамина, несмотря на рекомендации принимать ежедневно препараты витамина D и кальция. В среднем уровень витамина D в группе лечения Фосавансом форте повысился на 12,7 (95% ДИ 11,4–14,0) нг/мл, а в группе сравнения – на 8,4 (95% ДИ 7,1–9,7) нг/мл; средний уровень витамина D в группе лечения Фосавансом форте был статистически значимо выше, приближаясь к 30 нг/мл.

Это отразилось на суррогатных маркерах эффективности терапии. Хотя в обеих группах отмечена прибавка МПК по сравнению с исходным уровнем, в группе лечения Фосавансом форте повышение МПК было статистически значимо лучшим по сравнению с альтернативным лечением как в поясничных позвонках ($p = 0,047$), так и в бедре ($p = 0,035$) (рис. 2). Уровни маркеров костного разрушения снизились в обеих группах, однако снижение было статистически значимо более выраженным в группе лечения Фосавансом форте. Данное исследование не обладало достаточной статистической мощностью, чтобы продемонстрировать различия в частоте падений. Однако в группе лечения Фосавансом форте количество падений было меньше (статистически не значимо). Группы не различались по частоте нежелательных явлений, в том числе серьезных, и числу пациентов, выбывших из исследования из-за нежелательных явлений [86].

Таким образом, еженедельная комбинация алендроновой кислоты 70 мг и холекальциферола 5600 МЕ в одной таблетке без дополнительного приема препаратов кальция оказалась более эффективной не только для повышения уровня витамина D, но и в отношении увеличения МПК по сравнению с традиционным

добавлением препаратов кальция и витамина D к основной терапии остеопороза. Одним из наиболее возможных и понятных объяснений такого результата может быть лучшая приверженность к приему 1 таблетки в неделю по сравнению с ежедневным применением препаратов кальция и витамина D, нередко 2 раза в день.

Вместе с тем у практикующих врачей нередко возникает вопрос, можно ли рекомендовать алендроновую кислоту с витамином D без препаратов кальция и как в этом случае происходит прирост МПК, учитывая тот факт, что именно кальций в кристаллической решетке гидроксипатита является основным минералом, то есть именно повышение содержания кальция в кости влияет на положительную динамику МПК [58]. Действительно, активная форма витамина D (D-гормон, или $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) способствует усвоению кальция и фосфора из тонкой кишки. При достаточном количестве витамина D доля кальция, который усваивается из пищеварительного тракта (фракционная абсорбция кальция), варьирует от 0,2 до 0,5 и значительно снижается при недостаточности или дефиците витамина D [88–90]. Кроме того, теоретически БФ могут увеличивать фракционную абсорбцию кальция путем повышения уровня ПТГ и, соответственно, увеличения содержания активной формы витамина D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [91].

Для проверки этой гипотезы фракционную абсорбцию кальция исследовали в ходе РКИ с участием 56 женщин в постменопаузе с уровнем витамина D < 25 нг/мл, но > 9 нг/мл [92]. Исходно повышенный ПТГ был критерием исключения. В течение всего исследования пациентки использовали солнцезащитные средства. Участники исследования были рандомизированы на две группы: группу лечения составили 27 женщин, получавших алендроновую кислоту 70 мг и холекальциферол 2800 МЕ в одной таблетке (Фосаванс®), а группу плацебо – 29 пациенток, получавших 1 таблетку плаце-

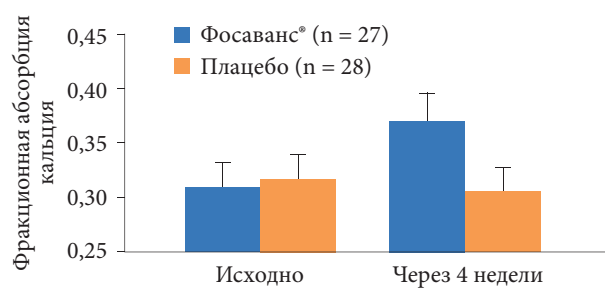


Рис. 3. Увеличение фракционной абсорбции кальция через 4 недели еженедельного приема 1 таблетки Фосаванса по сравнению с плацебо (адаптировано по [92])

бо. Всем пациенткам была подобрана индивидуальная диета с высоким содержанием кальция в продуктах питания, в некоторых случаях применялись препараты кальция (1100–1300 мг/сут). На момент рандомизации среднее потребление кальция составило 1115 ± 307 мг/сут в группе лечения и 1144 ± 263 мг/сут в группе плацебо, а фракционная абсорбция кальция (10 часов) – $0,308 \pm 0,115$ мг/сут и исходно не различалась между группой лечения и плацебо. Кроме того, группы статистически значимо не различались по таким параметрам, как возраст, тяжесть остеопороза, уровень и потребление витамина D, содержание кальция в сыворотке крови и т.д.

Пациентки обеих групп получали достаточное количество кальция, но усваивали не более 30% от потребляемого. Через 4 недели терапии уровень витамина D в группе лечения увеличился с 16,1 до 25 нг/мл, а в группе плацебо немного снизился – с 17,0 до 16,1 нг/мл. Фракционная абсорбция кальция при этом статистически значимо увеличилась ($p < 0,001$) в группе лечения с $0,37 \pm 0,12$ до $0,41 \pm 0,11$ нг/мл по сравнению с группой плацебо, где фракционная абсорбция кальция фактически не изменилась ($0,36 \pm 0,16$ нг/мл исходно и $0,37 \pm 0,13$ нг/мл через 4 недели) (рис. 3). В группе лечения уровень кальция в сыворотке и моче пациентов снизился в пределах нормы, а в группе плацебо не изменился. Содержание ПТГ



повысилось в группе лечения на 30% по сравнению с исходным, причем более значительно ($p = 0,001$), чем в группе плацебо (только на 4,4%). Все это сочеталось с 24%-ным увеличением активной формы витамина D (D-гормон, или $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) в группе лечения, в то время как повышение уровня нативного витамина D составило лишь 8,7% [92]. Очевидно, что такие изменения обусловлены комплексным действием алендроновой кислоты и витамина D, а не просто увеличением содержания витамина D в сыворотке крови.

Можно предположить, что антирезорбтивный эффект алендроновой кислоты (наблюдалось также снижение уровней маркеров костного разрушения на 70%) приводит к снижению уровня кальция в сыворотке крови вследствие как уменьшения выхода кальция из кости, так и начала минерализации костной ткани. В ответ на колебание кальция в сыворотке крови повышается уровень ПТГ, который в данном случае способствует не разрушению костной ткани (присутствует антирезорбтивный эффект алендроновой кислоты), а в первую очередь активизации перехода нативного витамина D в активную форму и, как следствие, резкому повышению фракционной абсорбции кальция из тонкой кишки. Это вполне объясняет лучший результат Фосаванса форте в отношении увеличения МПК [86]. Без дополнительного приема кальция достаточный уровень нативного витамина D в комбинации с антирезорбтивным эффектом алендроновой кислоты обеспечил значительно лучшее усвоение кальция из суточного рациона пациентов и его перевод в костную ткань.

Таким образом, очень многим пациентам со средним потреблением кальция с продуктами питания можно рекомендовать 1 таблетку Фосаванса без дополнительного ежедневного приема препаратов кальция, что может оказаться более удобным даже по сравне-

нию с более редким приемом препарата для лечения остеопороза, но ежедневным, часто двукратным, приемом препаратов кальция и витамина D. Исключение могут составлять только те пациенты, которые в силу каких-то особенностей совершенно не используют богатые кальцием продукты питания. Такие пациенты могут принимать препарат кальция в дозе 500 мг однократно в сочетании с минимальным содержанием витамина D при приеме Фосаванса форте или 1 таблетку, содержащую 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D, в сочетании с приемом Фосаванса.

Редкие серьезные нежелательные эффекты терапии остеопороза

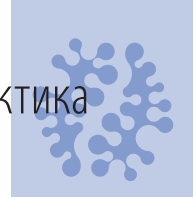
По результатам большинства РКИ, терапия остеопороза отличается хорошей переносимостью и безопасностью. Упоминаются нежелательные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при применении таблетированных БФ, но этого можно избежать, переводя пациентов на внутривенные формы. Однако при внутривенном введении чаще наблюдается гриппоподобная реакция [48, 49]. Нежелательные явления со стороны кишечника описаны при применении стронция ранелата (диарея) [53]; вздутие живота, метеоризм могут наблюдаться при использовании деносумаба [50], а тошнота, головная боль и головокружение – при применении терипаратида [52].

Однако по мере использования препаратов в широкой клинической практике появляются описания редчайших нежелательных эффектов, связь которых с применением конкретного лекарственного средства не всегда может быть установлена, невозможно достоверно описать повышение относительного риска или точную частоту нежелательных явлений. Тем не менее для врача чрезвычайно важно владеть информацией о подобных нежелательных явлениях.

Наиболее обсуждаемое серьезное нежелательное явление при применении БФ (а также деносумаба) – остеонекроз челюсти – развивается менее чем в 1 случае на 100 000 человек, пролеченных в течение 1 года по поводу остеопороза [93, 94]. При развитии остеонекроза челюсти БФ отмечают, чаще используется консервативное лечение с применением антисептиков и антибиотиков. Согласно рекомендациям Американской ассоциации стоматологов, серьезные хирургические вмешательства в ротовой полости лучше проводить до назначения БФ, но, если пациент уже получает БФ, а вмешательство требуется, нет оснований перед проведением операции отменять антирезорбтивную терапию [95]. Помимо самого хирургического вмешательства, к факторам риска можно отнести плохую гигиену полости рта, дефицит витамина D, применение глюкокортикоидов, цитостатиков [93–96].

Подавляющее большинство регуляторных органов, таких как Федеральное агентство по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA), Европейское агентство лекарственных средств, а также Американская ассоциация стоматологов, свидетельствуют о многократном превышении пользы от терапии БФ остеопороза по сравнению с потенциальным риском развития остеонекроза челюсти [95, 96].

Широко обсуждается связь так называемых атипичных переломов с применением антирезорбтивной терапии. В 2013 г. был опубликован второй отчет Американской ассоциации исследований в области костей, который определил риск атипичных переломов как минимальный: от 3,2 до 50 на 100 000 пациентов-лет [97]. Продолжают совершенствоваться и отработаться критерии дифференциальной диагностики атипичных переломов, обусловленных применением БФ или деносумаба, с перелома-



ми, связанными с остеопорозом, которые иногда выглядят похоже, то есть атипичные переломы по-прежнему остаются сферой исследований. Многие исследователи разделяют мнение о том, что по мере увеличения длительности применения БФ (более 5 лет) риск атипичных переломов повышается. Хотя в пролонгированных РКИ с применением БФ атипичных переломов не было зарегистрировано, вполне обоснован дифференцированный подход к назначению препаратов на срок более 3–5 лет. Так, в пролонгированном исследовании алендроната натрия (Фосамакс) отмена препарата через 5 лет непрерывного приема не привела к увеличению риска низкотравматичных переломов по сравнению с достигнутым терапевтическим эффектом. У пациентов, продолживших терапию, наблюдалось дальнейшее снижение риска переломов позвонков [98, 99]. Детальный анализ данных позволил рекомендовать продолжение терапии только тем пациентам, у которых, несмотря на 5 лет лечения, сохраняется остеопороз бедренной кости или уже были низкотравматичные переломы позвонков в анамнезе в сочетании с признаками остеопении или остеопороза бедренной кости. Именно такие пациенты получают больше пользы от непрерывного 10-летнего лечения алендронатом натрия [100].

Заслуживают внимания тяжелые реакции гиперчувствительности, связь которых с применением стронция ранелата была установлена [101, 102]: DRESS-синдром (сыпь с эозинофилией и системными реакциями: лихорадкой, отеком лица и поражением печени) [102], токсический эпидермальный некролиз большей части поверхности кожи через 9 дней после начала лечения [103] и синдром Стивенса – Джонсона (тяжелая форма многоформной эритемы) [104]. Рекомендовано тщательно наблюдать за кожными проявлениями, особенно в первые 6 недель приема, и отменять

стронция ранелат при появлении сыпи [60, 61, 101, 102].

Применение препаратов для лечения остеопороза после низкотравматичного перелома

Необходимость терапии остеопороза после низкотравматичного перелома крупной кости или позвонка очевидна и на сегодняшний день признана в клинических рекомендациях всех стран [11, 12, 16]. Однако время от момента перелома до назначения терапии, а также препарат, который лучше назначить, вызывают много споров. В практике травматолога на первый план нередко выходит не лечение остеопороза как такового, а желание ускорить заживление перелома или как минимум не ухудшить естественную репарацию.

Сегодня у нас есть убедительные данные о том, что ни один из препаратов, применяющихся для лечения остеопороза (терипаратид, БФ, деносумаб, ралоксифен, стронция ранелат), не ухудшает заживление перелома, но нет достаточной информации, чтобы подтвердить положительное влияние этих препаратов на естественное заживление кости [105, 106].

Самые убедительные данные о возможности ускорять заживление переломов получены в отношении анаболического препарата – терипаратида – как в экспериментальных исследованиях, так и в ряде клинических случаев, описанных у человека, но эффект не считается абсолютно доказанным [105–107]. Имеются данные о том, что в экспериментальных условиях на моделях перелома стронция ранелат улучшает микроструктуру, объем костной мозоли и механические свойства по сравнению с плацебо, но убедительных подтверждений этому в РКИ у человека пока не получено [106].

Лечение БФ на экспериментальных моделях перелома продемонстрировало повышение минерализации, увеличение размера костной мозоли и улучшение ме-

Достаточное потребление витамина D необходимо для нормальной минерализации костной ткани и фосфорно-кальциевого обмена, возможно, способствует улучшению здоровья в целом и снижению летальности у пожилых пациентов.

ханических свойств, возможности противостоять нагрузке. Локальное и системное применение БФ может улучшать фиксацию импланта. Никакого негативного влияния на сращение перелома у человека выявлено не было, даже когда БФ вводились при крупных хирургических вмешательствах или сразу после перелома [105, 106]. Это подтверждено консенсусом Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) [106].

Золедроновая кислота (Акласта 5,0 мг 1 раз в год в/в), которую вводили в течение 90 дней после операции по поводу перелома бедра, не ускорила заживления перелома (но и не привела к задержке) по сравнению с плацебо. Однако пациенты, получавшие инфузию золедроновой кислоты, имели статистически значимое снижение летальности на 28% в группе лечения за 3 года по сравнению с группой плацебо [108].

Снижение летальности было подтверждено сразу в трех когортных наблюдательных исследованиях эффекта таблетированных БФ [109–111]. Пациенты после различных низкотравматичных переломов, в том числе перелома бедра, получавшие таблетированные БФ, в основном алендроновую кислоту, продемонстрировали лучшую выживаемость по сравнению с теми, кто БФ не получал [109, 110]. БФ нередко назначались в первые недели после перелома. У пациентов,



которым после перелома назначали только препараты кальция и витамина D, не отмечено снижения риска смерти по сравнению с теми больными, которым ничего не рекомендовали [111], хотя есть убедительные данные о снижении риска смерти при приеме добавок витамина D в общей популяции. Метаанализ 18 РКИ продемонстрировал статистически значимое снижение смертности от всех причин на 7% (ОР = 0,93; 95% ДИ 0,87–0,99) у людей, получавших препараты витамина D, по сравнению с теми, кто их не принимал [113], риск смерти снижался и при применении интермиттирующих дозировок витамина D [82]. В исследовании золедроновой кислоты после перелома все пациенты с уровнем витамина D < 15 нг/мл (или в случае отсутствия данных об уровне витамина) получили 50 000–125 000 МЕ витамина D однократно за 14 дней до инфузии и в течение всего времени наблюдения ежедневно принимали 800–1200 МЕ витамина D, что больше, чем в других исследованиях [108]. При этом только 8% от снижения летальности пациентов в исследовании золедроната было обусловлено уменьшением риска повторных переломов; деталь-

ный анализ этих данных показал снижение смертности от аритмии и пневмонии у пациентов, получивших золедронат, среди всех причин летальности [113]. Снижение летальности после низкотравматичных переломов в когортных исследованиях БФ для перорального приема также было обусловлено снижением риска смерти от всех причин и не было связано только со снижением риска повторных переломов [109–111]. Точного объяснения этих результатов пока нет. Интригующе выглядят данные о снижении риска инфаркта [114] и инсульта [115] у пациентов, получавших БФ, хотя в более крупном метаанализе (с участием 9604 пациентов) различий в частоте сердечно-сосудистых заболеваний не выявлено, но снижение летальности на фоне терапии БФ было снова подтверждено [116]. Не менее интересны данные о снижении риска развития рака молочной железы [117–120], рака желудка [120], рака толстой кишки [121]. Механизм реализации этих эффектов непонятен и требует дальнейших исследований.

Таким образом, достаточное потребление витамина D необходимо для нормальной минерализации костной ткани и фосфорно-каль-

циевого обмена, возможно, способствует улучшению здоровья в целом и снижению смертности у пожилых пациентов. Препараты витамина D и кальция являются обязательным компонентом любой терапии остеопороза. Возможности интермиттирующего приема витамина D и БФ позволили создать комбинацию алендроновой кислоты 70 мг и недельной дозы витамина D в одной таблетке (Фосаванс®) для приема 1 раз в неделю. Прием Фосаванса не требует дополнительного приема препаратов кальция у пациентов со средним потреблением кальция с продуктами питания и более эффективен для повышения уровня витамина D и прибавки МПК по сравнению с традиционным лечением остеопороза (80% пациентов назначался БФ в сочетании с добавками кальция и витамина D). В целом накопленная информация по применению БФ, как в ходе РКИ, так и в реальной клинической практике, свидетельствует о высокой эффективности и безопасности этих препаратов. БФ могут использоваться после переломов любой локализации, они не замедляют заживление перелома и улучшают выживаемость пациентов. ☼

Литература

1. American Association of Retired Persons. A profile of older Americans, 1995. PF3049 (1295) D996. Washington, DC: AARP, 1995.
2. Perry III H.M. The Endocrinology of Aging // *Clinical Chemistry*. 1999. Vol. 45. № 8. P. 1369–1376.
3. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk // *Lancet*. 2002. Vol. 359. № 9321. P. 1929–1936.
4. Kanis J.A., Delmas P.D., Burckhardt P. et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease // *Osteoporos. Int*. 1997. Vol. 7. № 4. P. 390–406.
5. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture // *Osteoporos. Int*. 2004. Vol. 15. № 11. P. 897–902.
6. Johnell O., Kanis J.A., Oden A. et al. Mortality after osteoporotic fractures // *Osteoporos. Int*. 2004. Vol. 15. № 1. P. 38–42.
7. Mithal A., Wahl D.A., Bonjour J.P. et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D // *Osteoporos. Int*. 2009. Vol. 20. № 11. P. 1807–1820.
8. Wahl D.A., Cooper C., Ebeling P.R. et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations // *Arch. Osteoporos*. 2012. Vol. 7. № 1–2. P. 155–172.
9. Bruyere O., Malaise O., Neuprez A. et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women // *Curr. Med. Res. Opin*. 2007. Vol. 23. № 8. P. 1939–1944.
10. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B. et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA*. 2005. Vol. 293. № 18. P. 2257–2264.
11. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials // *BMJ*. 2009. Vol. 339. b3692.
12. Papaioannou A., Morin S., Cheung A.M. et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary // *CMAJ*. 2010. Vol. 182. № 17. P. 1864–1873.
13. Watts N.B., Bilezikian J.P., Camacho P.M. et al. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis // *Endocr. Pract.* 2010. Vol. 16. Suppl. 3. P. 1–37.

**Комбинированный препарат
для эффективного снижения
риска переломов**



**Алендроновая кислота 70 мг
+ Витамин D₃ 2800 МЕд**

**Воздействует одновременно
на 3 основных фактора
возникновения переломов:^{1,2,6}**

- Положительно влияет на процессы ремоделирования в костной ткани, приводя к повышению её массы и прочности^{1,6}
- Увеличивает абсорбцию кальция и способствует его депонированию в костной ткани^{1,3}
- Увеличивает мышечную силу, скорость реакции и снижает риск падений⁴

**Обеспечивает высокую приверженность
пациентов к назначенной терапии⁵**

Избранная информация по безопасности препарата ФОСАВАНС®

Противопоказания: Заболевания пищевода, замедляющие его опорожнение. Неспособность больного оставаться в вертикальном положении в течение 30 минут. Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Гипокальциемия. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 35 мл/мин). Беременность и грудное вскармливание. Детский возраст (до 18 лет). Тяжелый гипопаратиреоз. Тяжелый дефицит витамина D. Малабсорбция кальция. С осторожностью: При обострении заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. При заболеваниях, ассоциированных с гиперпродукцией кальцитриола (лейкоз, лимфома, саркоидоз) и сопутствующей гиперкальциемией и/или гиперкальциурией. Основные побочные эффекты: Наиболее часто встречающиеся побочные явления: скелетно-мышечные боли, боль в животе, диспепсия, запор, дисфагия, вздутие живота, головная боль, головокружение.

Литература:

1. Инструкция по применению препарата ФОСАВАНС®.
2. Silvina L., George Th., Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Treatment to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis: Update of the 2007 Report. JMCPr, May 2012, Vol. 18, No. 4-b.
3. Sue A Shapses, David L Kandler, Richard Robson and al. Effect of Alendronate and Vitamin D3 on fractional Calcium absorption in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal osteoporotic women. Journal of Bone and Mineral Research, Vol.26, N8, August 2011, pp 1836-1844.
4. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA. 2004 Apr 28;291(16):1999-2006.
5. Andrea Giusti, Antonella Barone, Monica Razzano, Mauro Oliveri, Monica Pizzonia, Ernesto Palummeri, Giulio Pioli. Persistence with calcium and vitamin D in elderly patients after hip fracture. J Bone Miner Metab (2009) 27:95-100
6. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, et al; the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med. 2004;350(12):1189-1199.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

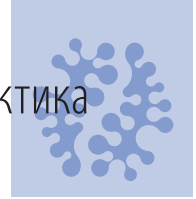
На правах рекламы.



Адрес
Россия, 115093, г. Москва
ул. Павловская, д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 916-71-00
Факс: +7 (495) 916-70-94
www.merck.com, www.msd.ru
OSTE-1078143-0003
04.2013



14. Sambrook P.N., Seeman E., Phillips S.R., Ebeling P.R. Preventing osteoporosis: outcomes of the Australian Fracture Prevention Summit // *Med. J. Aust.* 2002. Vol. 176 (suppl.). P. S1–S16.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis: a national clinical guideline. Edinburgh, Scotland: Royal College of Physicians, 1999. P. 1–14.
16. Francis R., Aspray T., Fraser W. et al. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. The National Osteoporosis Society, 2013.
17. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* 2013. Vol. 24. № 1. P. 23–57.
18. Bouillon R., Okamura W.H., Norman A.W. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system // *Endocr. Rev.* 1995. Vol. 16. № 2. P. 200–257.
19. Clemens T.L., Adams J.S., Nolan J.M., Holick M.F. Measurement of circulating vitamin D in man // *Clin. Chim. Acta.* 1982. Vol. 121. № 3. P. 301–308.
20. Barragry J.M., France M.W., Corless D. et al. Intestinal cholecalciferol absorption in the elderly and in younger adults // *Clin. Sci. Mol. Med.* 1978. Vol. 55. № 2. P. 213–220.
21. Clemens T.L., Zhou X.-Y., Myles M. et al. Serum vitamin D₂ and vitamin D₃ metabolite concentrations and absorption of vitamin D₂ in elderly subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986. Vol. 63. № 3. P. 656–660.
22. Gray R.W., Caldas A.E., Wilz D.R. et al. Metabolism and excretion of 3H-1,25-(OH)₂-vitamin D₃ in healthy adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978. Vol. 46. № 5. P. 756–765.
23. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 88. № 2. P. 582S–586S.
24. Mellanby E. An experimental investigation on rickets // *Lancet.* 1919. Vol. 193. № 4985. P. 407–412.
25. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 7. P. 1911–1930.
26. DeLuca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 80. № 6. P. 1689S–1696S.
27. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В. Альфакальцидол – препарат с многокомпонентным действием, направленным на снижение риска переломов и предупреждение падений (обзор литературы) // *Остеопороз и остеопатии.* 2008. № 3. С. 22–28.
28. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Падения – важная социальная проблема пожилых людей. Основные механизмы развития и пути предупреждения // *Русский медицинский журнал.* 2009. Т. 17. С. 1614–1620.
29. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 3. P. 266–281.
30. Heaney R.P. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency // *Am. J. Clin. Nutr.* Vol. 80. Suppl. 6. P. 1706S–1709S.
31. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005. Vol. 289. № 1. P. F8–F28.
32. Walters M.R. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system // *Endocr. Rev.* 1992. Vol. 13. № 4. P. 719–764.
33. Rosen C.J., Adams J.S., Bikle D.D. et al. The Nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society Scientific Statement // *Endocr. Rev.* 2012. Vol. 33. № 3. P. 456–492.
34. Bolland M.J., Avenell A., Baron J.A. et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis // *BMJ.* 2010. Vol. 341. P. 3691.
35. Holick M.F., Siris E.S., Binkley N. et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 3215–3224.
36. Lips P., Hosking D., Lippuner K. et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation // *J. Intern. Med.* 2006. Vol. 260. № 3. P. 245–254.
37. Aaron J.E., Gallagher J.C., Anderson J. et al. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur // *Lancet.* 1974. Vol. 1. № 7851. P. 229–233.
38. Priemel M., von Demarus C., Klatt T.O. et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25. № 2. P. 305–312.
39. Durazo-Arvizu R.A., Dawson-Hughes B., Sempos C.T. et al. Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older // *J. Nutr.* 2010. Vol. 140. № 3. P. 595–599.
40. Sai A.J., Walters R.W., Fang X., Gallagher J.C. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone and bone health // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 3. P. 436–446.
41. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.-L. et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Curr. Med. Res. Opin.* 2013. Vol. 29. № 4. P. 305–313.
42. Stepan J.J., Alenfeld F., Boivin G. et al. Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis // *Endocr. Regul.* 2003. Vol. 37. № 4. P. 227–238.
43. Delmas P.D. Biochemical markers of bone turnover for the clinical investigation of osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 1993. Vol. 3. Suppl. 1. P. S81–S86.
44. Jagtap V.R., Ganu J.V., Nagane N.S. BMD and serum intact osteocalcin in postmenopausal osteoporosis women // *Indian J. Clin. Biochem.* 2011. Vol. 26. № 1. P. 70–73.
45. Ivaska K.K., Gerdhem P., Vaananen H.K. et al. Bone Turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25. P. 393–403.
46. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Роль и место бисфосфонатов в профилактике и лечении остеопороза. 10-летний опыт применения алендроната (Фосамакса): обзор литературы // *Остеопороз и остеопатии.* 2005. № 1. С. 20–30.
47. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В. Роль факторов риска в диагностике остеопороза и принятии решения о назначении терапии. Эффективность бисфосфо-



- натов в лечении остеопороза // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 10. С. 706–711.
48. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты: мифы и реальность // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии: Спецвыпуск «Остеопороз». 2010. Сентябрь. С. 52–58.
 49. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза // Доктор Ру. Эндокринология. 2010. № 7 (58). С. 29–38.
 50. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза – применение моноклональных человеческих антител к RANKL (деносуаб) // Остеопороз и остеопатии. 2011. № 2. С. 19–22.
 51. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века // Проблемы эндокринологии. 2011. № 1. С. 35–45.
 52. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Возможности применения паратиреоидного гормона для лечения остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2004. № 3. С. 26–33.
 53. Рожинская Л.Я., Беляя Ж.Е., Беляева А.В., Мельниченко Г.А. Новые возможности лечения постменопаузального остеопороза: стронция рanelат («Бивалос») // Проблемы эндокринологии. 2006. № 5. С. 47–55.
 54. Canalis E., Hott M., Deloffre P. et al. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro // Bone. 1996. Vol. 18. № 6. P. 517–523.
 55. Takahashi N., Sasaki T., Tsouderos Y., Suda T. S 12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro // J. Bone Miner. Res. 2003. Vol. 18. № 6. P. 1082–1087.
 56. Meunier P.J., Roux C., Seeman E. et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. № 6. P. 459–468.
 57. Recker R.R., Marin F., Ish-Shalom S. et al. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis // J. Bone Miner. Res. 2009. Vol. 24. № 8. P. 1358–1368.
 58. Nielsen S.P., Slosman D., Sorensen O.H. et al. Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual X-ray absorptiometry // J. Clin. Densitom. 1999. Vol. 2. № 4. P. 371–379.
 59. Blake G.M., Compston J.E., Fogelman I. Could strontium ranelate have a synergistic role in the treatment of osteoporosis? // J. Bone Miner. Res. 2009. Vol. 24. № 8. P. 1354–1357.
 60. European Medicines Agency: Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate). EMA/258269/2013 // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/04/WC500142507.pdf.
 61. Questions and answers on the review of Protelos and Osseor (strontium ranelate). EMA/18304/2012 // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/03/WC500124208.pdf.
 62. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures // Lancet. 1996. Vol. 348. № 9041. P. 1535–1541.
 63. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial // JAMA. 1998. Vol. 280. № 24. P. 2077–2082.
 64. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Interventional Trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 11. P. 4118–4124.
 65. Iwamoto J., Sato Y., Uzawa M. et al. Three-year experience with alendronate treatment in postmenopausal osteoporotic Japanese women with or without type 2 diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. 2011. Vol. 93. № 2. P. 166–173.
 66. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Колесникова Г.С. и др. Опыт применения профилактической дозы алендроната (Фосамакс 35 мг) для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе с субклиническим тиреотоксикозом // Остеопороз и остеопатии. 2007. № 1. С. 12–19.
 67. Osteoporosis: Etiology, diagnosis and treatment / ed. by E. Mattingly, A.C. Pillare. New York: Nova Science Publishers, Inc, 2009. 605 p.
 68. Iwamoto J., Takeda T., Matsumoto H. Efficacy of oral bisphosphonates for preventing hip fracture in disabled patients with neurological diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials among the Japanese population // Curr. Med. Res. Opin. 2011. Vol. 27. № 6. P. 1141–1148.
 69. Di Somma C., Colao A., Pivonello R. et al. Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1998. Vol. 48. № 5. P. 655–662.
 70. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group // N. Engl. J. Med. Vol. 339. № 5. P. 292–299.
 71. Wilkes M.M., Navickis R.J., Chan W.W., Lewiecki E.M. Bisphosphonates and osteoporotic fractures: a cross-design synthesis of results among compliant/persistent postmenopausal women in clinical practice versus randomized controlled trials // Osteoporos. Int. 2010. Vol. 21. № 4. P. 679–688.
 72. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Ибандронат (Бонвива) – новые возможности в лечении остеопороза: повышение приверженности к терапии – оптимизация исходов лечения // Остеопороз и остеопатии. 2006. № 3. С. 23–29.
 73. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Результаты применения золедроновой кислоты в лечении остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2008. № 2. С. 25–28.
 74. Chesnut III C.H., Skag A., Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. № 8. P. 1241–1249.
 75. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-Yearly Zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 18. P. 1809–1822.
 76. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. P. 756–765.



77. Diez-Perez A., Gonzalez-Macias J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 11. P. 1511–1516.
78. Adami S., Giannini S., Bianchi G. et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20. № 2. P. 239–244.
79. Ishijima M., Sakamoto Y., Yamanaka M. et al. Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic women // *Calcif. Tissue Int.* 2009. Vol. 85. № 5. P. 398–404.
80. Peris P., Martinez-Ferrer A., Monegal A. et al. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis // *Bone.* 2012. Vol. 51. № 8. P. 54–58.
81. Guardia G., Parikh N., Eskridge T. et al. Prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis: a five-year cross-sectional study with public health implications // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 1. P. 13–19.
82. Trivedi D.P., Doll R., Khaw K.T. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial // *BMJ.* 2003. Vol. 326. № 7387. P. 469.
83. Denker A.E., Lazarus N., Porras A. et al. Bioavailability of alendronate and vitamin D(3) in an alendronate/vitamin D(3) combination tablet // *J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 51. № 10. P. 1439–1448.
84. Dietary Reference Intakes // DRI dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride: Standing Committee on the Scientific Evaluation of dietary reference intakes food and nutrition board Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press, 1997. P. 21–37.
85. Binkley N., Ringe J.D., Reed J.I. et al. Alendronate/vitamin D3 70 mg/2800 IU with and without additional 2800 IU vitamin D3 for osteoporosis: results from 24-week extension of a 15-week randomized, controlled trial // *Bone.* 2009. Vol. 44. № 4. P. 639–647.
86. Ralston S.H., Binkley N., Boonen S. et al. Randomized trial of alendronate plus vitamin D3 versus standard care in osteoporotic postmenopausal women with vitamin D insufficiency // *Calcif. Tissue Int.* 2011. Vol. 88. № 6. P. 485–494.
87. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии // *Фарматека.* 2012. № 6. С. 90–93.
88. Heaney R.P., Dowell M.S., Hale C.A., Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D // *J. Am. Coll. Nutr.* 2003. Vol. 22. № 2. P. 142–146.
89. Need A.G., O'Loughlin P.D., Morris H.A. et al. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency // *J. Bone Miner. Res.* 2008. Vol. 23. № 11. P. 1859–1863.
90. Aloia J.F., Chen D.-G., Yeh J.K., Chen H. Serum vitamin D metabolites and intestinal calcium absorption efficiency in women // *Am J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 92. № 4. P. 835–840.
91. Tucci J.R., Tonino R.P., Emkey R.D. et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis // *Am. J. Med.* 1996. Vol. 101. № 5. P. 488–501.
92. Shapses S.A., Kendler D.L., Robston R. et al. Effect of alendronate and vitamin D3 on fractional calcium absorption in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal osteoporotic women // *J. Bone Miner. Res.* 2011. Vol. 26. № 8. P. 1836–1844.
93. Khan A.A., Sandor G.K., Dore E. et al. Canadian Task force on Osteonecrosis of the Jaw. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw // *J. Rheumatol.* 2009. Vol. 36. № 3. P. 478–490.
94. Hoff A.O., Toth B.B., Altundag K. et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates // *J. Bone Miner. Res.* 2008. Vol. 23. № 6. P. 826–836.
95. Hellstein J.W., Adler R.A., Edwards B. et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs // *J. Am. Dent. Assoc.* 2011. Vol. 142. № 11. P. 1243–1251.
96. European Medicines Agency: CHMP assessment report on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. London, 24 September 2009. EMEA/CHMP/291125/2009 // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500051428.pdf.
97. Shane E., Burr D., Abrahamsen B. et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research // *J. Bone Miner. Res.* 2013. doi: 10.1002/jbmr.1998. [Epub ahead of print].
98. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.-P. et al. Ten Years' Experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 12. P. 1189–1199.
99. Black D.M., Reid I.R., Boonen S. et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) // *J. Bone Miner. Res.* 2012. Vol. 27. № 2. P. 243–254.
100. Black D.M., Bauer D.C., Schwartz A.V. et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and how long? // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 22. P. 2051–2053.
101. EMEA recommends changes in the product Information for Protelos/Osseor due to the risk of severe hypersensitivity reactions: Press Release. London, 16 November 2007. EMEA/417458/2007 // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500015592.pdf.
102. Cacoub P., Descamps V., Meyer O. et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in patients receiving strontium ranelate // *Osteoporos. Int.* 2013. Vol. 24. № 5. P. 1751–1757.
103. Lee H.Y., Lie D., Lim K.S. et al. Strontium ranelate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with post-menopausal osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20. № 1. P. 161–162.



104. Tan K.W., Wang Y.S., Tay Y.K. Stevens-Johnson syndrome due to strontium ranelate // *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2011. Vol. 40. № 11. P. 510–511.
105. Larsson S., Fazzalari N.L. Anti-osteoporosis therapy and fracture healing // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2012. [Epub ahead of print].
106. Goldhahn J., Feron J.M., Kanis J. et al. Implications for fracture healing of current and new osteoporosis treatments: an ESCEO consensus paper // *Calcif. Tissue Int.* 2012. Vol. 20. № 5. P. 343–353.
107. Borges J.L., Freitas A., Bilezikian J.P. Accelerated fracture healing with teriparatide // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2013. Vol. 57. № 2. P. 153–156.
108. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Mafaziner J.S. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 1799–1809.
109. Sambrook P.N., Cameron I.D., Chen J.S. et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22. № 9. P. 2551–2556.
110. Beaupre L.A., Morrish D.W., Hanley D.A. et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22. № 3. P. 983–991.
111. Center J.R., Bliuc D., Nguyen N.D. et al. Osteoporosis medication and reduced mortality risk in elderly women and men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 4. P. 1006–1014.
112. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. № 16. P. 1730–1737.
113. Colon-Emeric C.S., Mosenbrink P., Lyles K.W. et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25. № 1. P. 91–97.
114. Kang J.H., Keller J.J., Lin H.C. Bisphosphonates reduced the risk of acute myocardial infarction: a 2 year follow-up study // *Osteoporos. Int.* 2013. Vol. 24. № 1. P. 271–277.
115. Kang J.H., Keller J.J., Lin H.C. A population-based 2-year follow up study on the relationship between bisphosphonates and the risk of stroke // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23. № 10. P. 2551–2557.
116. Hartie J.E., Tang X., Kirchner H.L. et al. Bisphosphonate therapy, death, and cardiovascular events among female patients with CKD: a retrospective cohort study // *Am. J. Kidney Dis.* 2012. Vol. 59. № 5. P. 636–644.
117. Chlebowski R.T., Chen Z., Cauley J.A. et al. Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 22. P. 3582–3590.
118. Newcomb P.A., Trentham-Dietz A., Hampton J.M. Bisphosphonates for osteoporosis treatment are associated with reduced breast cancer risk // *Br. J. Cancer.* 2010. Vol. 102. № 5. P. 799–802.
119. Rennert G., Pinchev M., Rennert H.S. Use of bisphosphonates and risk of postmenopausal breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 22. P. 3577–3581.
120. Vestergaard P. Occurrence of gastrointestinal cancer in users of bisphosphonates and other antiresorptive drugs against osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* 2011. Vol. 89. № 6. P. 434–441.
121. Rennert G., Pinchev M., Rennert H.S., Gruber S.B. Use of bisphosphonates and reduced risk of colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 9. P. 1146–1150.

Vitamin D in the treatment of osteoporosis: its role in the combination with antiosteoporotic therapy, non-skeletal effects

Zh.Ye. Belaya, L.Ya. Rozhinskaya

The National Research Center for Endocrinology

Contact person: Lyudmila Yakovlevna Rozhinskaya, rozh@endocrincentr.ru

The review discusses vitamin D requirements for normal bone mineralization, phosphorus-calcium metabolism and bone remodeling; extraskeletal effects of vitamin D; laboratory methods for determining serum vitamin D levels and reference range; diagnosis criteria for vitamin D deficiency and insufficiency in humans.

The authors analyze effects of antiosteoporosis medications and, especially, vitamin D in elderly patients with low bone mineral density and impaired bone architecture. The results of the randomized clinical studies have demonstrated efficacy of alendronate 70 mg/cholecalciferol 5600 IU fixed combination tablet (Fosavance® Forte) without calcium supplementations in the majority of patient with middle dietary calcium intake. Antiresorptive effects of alendronate and sufficient levels of vitamin D promoted faster transition of native vitamin D to D-hormone and increased fractional calcium absorption in the small intestine. Treatment with Fosavance Forte once weekly improved vitamin D levels and spine and femoral BMD better than standard osteoporosis medications in combination with calcium/vitamin D supplements.

Safety issues of different antiosteoporosis medications including rare adverse events are one more point of interest. The authors also discuss potential benefits of antiosteoporosis treatment immediately after the fracture.

Key words: vitamin D, hormone D, osteoporosis, alendronic acid, cholecalciferol, Fosavance, Fosavance forte

Эндокринология