АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ВИТАМИНА D

В ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

В статье представлены основные дефиниции, касающиеся лечения постменопаузального остеопороза, и некоторые разделы рекомендаций Российской ассоциации по остеопорозу (2016), посвященные назначению активных метаболитов витамина D (альфакальцидола).

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, активные метаболиты витамина D (D-гормон), витамин D, альфа-кальцидол (Альфа Д3-Тева®), бисфосфонаты.

O.V. YAKUSHEVSKAYA, PhD in Medicine,

Scientific center for obstetrics, gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Russia's Ministry of Health, Moscow
ACTIVE VITAMIN D METABOLITES IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

The article presents the basic definitions related to the treatment of postmenopausal osteoporosis, and certain sections from the guidelines of the Russian Association on Osteoporosis (2016) dedicated to the prescription of active vitamin D metabolites (alfacalcidol).

Keywords: postmenopausal osteoporosis, active vitamin D metabolites (D hormone), vitamin D, alfacalcidol (Alpha D3-Teva®), bisphosphonates.

Остеопороз – одна из важных медико-социальных проблем в развитых странах мира. Частота заболевания увеличивается с возрастом, а связанные с ним осложнения растут с увеличением продолжительности жизни [1]. В Российской Федерации остеопорозом страдают 14 млн человек (10% населения страны), еще 20 млн имеют остеопению. Таким образом, 34 млн человек имеют высокий риск переломов [2].

В структуре первичного остеопороза на долю постменопаузального приходится 85% случаев заболевания, и в 60–80% развитие остеопороза генетически детерминировано [3]. Женщины в 2 раза чаще имеют риск развития остеопороза и переломов, связанных с ним. Среди городского населения России 24% женщин в возрасте 50 лет и старше имеют один остеопоротический перелом. По данным Всемирной организации здравоохранения, средняя продолжительность жизни женщин в России составляет 72 года. Около 20 лет приходится на период постменопаузы, т. е. на время высокого риска развития остеопороза и риска остеопоротических переломов, главным образом костей запястья, ребер, тел позвонков, шейки бедренной кости [4].

Ожидается, что к 2050 г. на фоне снижения общей численности населения Российской Федерации до 110 млн человек доля населения в возрасте 50 лет и старше увеличится до 56%, а 70 лет и старше – до 20%. Исходя из оценки мировой тенденции роста численности популяции пожилых людей, предполагается, что к 2050 г. количество только переломов шейки бедра в РФ возрастет в 2 раза [5].

«Золотым стандартом» терапии постменопаузального остеопороза является назначение бисфосфонатов или деносумаба. С точки зрения доказательной медицины эти классы препаратов эффективно снижают риск остеопоротических переломов и деформации скелета, существенно улучшают качество жизни пациентов. Для стабилизации процессов костного ремоделирования и прироста минеральной плотности костной ткани (МПК) продолжитель-

ность антирезорбтивной терапии должна составлять 3–5 лет [6]. Схема антирезорбтивной терапии должна быть разработана в комплексе с препаратами кальция и витамина D. Это обусловлено гипокальциемическим действием большинства антирезорбтивных препаратов [7].

Следует иметь в виду, что нативный витамин D (холекальциферол) является изначально неактивным веществом, образующимся в коже под действием ультрафиолетовых лучей, поступающим с пищей или в качестве витаминного препарата. В ряде последовательных превращений в печени, а затем в почках из части поступившего в кровь холекальциферола образуется D-гормон, с которым связаны все эффекты витамина D. Поэтому прием нативного витамина D при наличии патологии со стороны печени или почек не оказывает надлежащего результата в лечении остеопороза [8].

В последнее время многочисленные исследования, касающиеся влияния витамина D на костную ткань, и анализ его внескелетных эффектов способствовали разработке пролекарств, которые по сути своей являются синтетическими аналогами витамина D и для своей активации требуют прохождения более простых путей метаболизма. В повседневной клинической практике используются активные метаболиты витамина D – альфакальцидол и кальцитриол. Кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D, или 1,25(OH)2D) – самый активный метаболит витамина D, приравняемый по функциям и силе своего действия к гормонам, вследствие чего получил название D-гормон. Он синтезируется из кальцидиола (25-гидроксивитамин D, или 25(OH)D) путем гидроксилирования в почках. В кишечнике кальцитриол связывается с рецепторами витамина D быстро и легко, что способствует усилению абсорбции кальция. Высокий риск развития гиперкальциемии при приеме кальцитриола (до 40%) не позволяет использовать препарат в клинической практике достаточно широко [9]. Альфакальцидол является предшественником кальцитриола. Причем метаболизм до D-гормона осуществляется без

участия почечного фермента 1 α -гидроксилазы. Влияние альфакальцидола осуществляется через ядерные рецепторы витамина D в органах-мишенях, прежде всего в костях, кишечнике, паращитовидных железах и почках. Следует отметить, что альфакальцидол становится активным только после окончательной биотрансформации в печени. Особенности метаболизма позволяют препарату более длительное время находится в костях и ассоциированы с меньшим риском развития гиперкальциемии [9].

Период полувыведения 25(OH) – производного витамина D в сыворотке крови достигает 3 недель, что делает молекулу наиболее доступной для лабораторного анализа. Определение уровня активных метаболитов последнего не имеет большой диагностической ценности в связи с их коротким периодом полувыведения – около 4 часов, в соответствии с чем следствием дефицита витамина D является дефицит его активных метаболитов. Необходимо помнить, что нарушение метаболизма производных витамина D в организме может способствовать развитию недостаточности или дефициту D-гормона даже при нормальных значениях витамина D в сыворотке крови. Серьезными последствиями снижения уровня D-гормона могут явиться нарушение костного гомеостаза (рахит, остеопороз) и развитие мышечной слабости. Кроме того, D-гормон стимулирует всасывание кальция в кишечнике, регулирует костный метаболизм, включая дифференцировку остеобластов и индукцию синтеза коллагена [8]. Мышечная ткань имеет рецепторы к D-гормону, и воздействие на них осуществляется через геномные (стимуляция и дифференцировка миобластов) и негеномные механизмы (активация кальциевых каналов и фосфорилирование мембранных белков) [8].

Таким образом, в случае недостаточного поступления витамина D в организм с последующим развитием его дефицита или недостаточности целесообразно назначе-

ние препаратов нативного витамина D. Однако у пациентов с остеопорозом и сопутствующими соматическими заболеваниями, которые сопровождаются нарушением метаболизма витамина D, или при состояниях резистентности органов-мишеней для оптимизации нервно-мышечной функции и, соответственно, для снижения риска падений и переломов необходимо рассматривать назначение активных метаболитов витамина D [8].

У пациентов с остеопорозом и сопутствующими соматическими заболеваниями, которые сопровождаются нарушением метаболизма витамина D, или при состояниях резистентности органов-мишеней для оптимизации нервно-мышечной функции и, соответственно, для снижения риска падений и переломов необходимо рассматривать назначение активных метаболитов витамина D

При применении активных метаболитов витамина D в клинической практике возникает вопрос, какой же препарат обладает наибольшими преимуществами и имеет достойный профиль безопасности. На сегодняшний день различные информационные базы данных широко представляют результаты исследовательских работ, посвященных сравнительному анализу активных метаболитов витамина D и его нативной формы.

В 2008 г. был проведен метаанализ, и двумя исследователями независимо друг от друга были получены идентичные результаты. Анализу подверглись 23 РКИ и 16 испытаний (n = 2 139), где вследствие объединения данных прием кальцитриола и альфакальцидола не сопровождался достоверным снижением риска вертебральных переломов. Однако при последующем разделении на

подгруппы было продемонстрировано статистически достоверное снижение риска позвоночных переломов именно на фоне приема альфакальцидола (OR – 0,5; 95% ДИ 0,25–0,98), но не на терапии кальцитриолом. При назначении последнего регистрировали более высокий риск развития гиперкальциемии (OR – 3,63; 95% ДИ 1,51–8,73) и тенденцию к гиперкальциурии. Риск позвоночных и внепозвоночных переломов на фоне приема D-гормона (альфакальцидол, кальцитриол) в сравнении с группой контроля (плацебо или препараты кальция) представлен на рисунках 1 и 2.

Объединение результатов проведенных испытаний, целью которых являлось установление эффектов кальцитриола/альфакальцидола в сравнении с плацебо или препаратами кальция, подтвердило значимое сокращение внепозвоночных пере-

Рисунок 1. Риск позвоночных переломов в группах пациентов, принимающих D-гормон, в сравнении с группой контроля [10]

ломов (OR = 0,51, 95% ДИ, 0,30–0,88) и риска падений (OR = 0,66, 95% ДИ, 0,44–0,98) (рис. 3) [10].

Кроме того, в некоторых работах была продемонстрирована взаимосвязь снижения риска падения пациентов на фоне приема альфакальцидола в зависимости от клиренса креатинина. При приеме препарата в дозе 1 мкг/сут и клиренсе креатинина < 65 мл/мин отмечается достоверное сокращение числа пациентов (на 71%), подверженных падениям (OR 0,26; 95% ДИ 0,08–0,8, $p = 0,019$), и снижение числа падений (OR 0,29; 95% ДИ 0,09–0,88, $p = 0,028$). Однако у пациентов с клиренсом креатинина > 65 мл/мин снижение риска падений было менее значимым. В этом же исследовании терапия альфакальцидолом

в дозе 1 мкг/сут способствовала более значимому приросту МПК и достоверному уменьшению риска позвоночных (OR=0,53, 95% ДИ 0,47–0,6) и периферических (OR = 0,34, 95% ДИ 0,16–0,71) переломов. Достоверной разницы в частоте нежелательных явлений у пациентов с клиренсом креатинина < 65 мл/мин и > 65 мл/мин как в группе терапии альфакальцидолом, так и в группе плацебо отмечено не было [11].

В Кокрановском обзоре, включающем 21 исследование, число участников которых достигало 17 124 (Aloia 1988; Avenell 2004; Bischoff 2003; Burleigh 2007; Chapuy 2002; Dukas 2004; Gallagher 2001; Gorai 1999; Harwood 2004; Law 2006; Menczel 1994; Orimo 1994; Ott 1989;

Peacock 2000; Prince 2008; RECORD 2005; Tilyard 1992; Ushiroyama 2001; Vital D; Witham 2010; Witham 2013), проводилась оценка риска гиперкальциемии. На фоне приема нативных форм витамина D ($n = 17\,124$) данный риск достигал 1,57 (ДИ 95% 0,8–3,05), альфакальцидола ($n = 672$) – 1,52 (ДИ 95% 0,85–2,72), кальцитриола ($n = 988$) – 4,41 (ДИ 95% 2,14–9,09). Таким образом, профиль безопасности терапии альфакальцидолом оказался сопоставимым с таковой нативными формами витамина D [12].

В Японском исследовании среди 13 550 амбулаторных пациентов с остеопорозом, которые в течение 6 лет и более принимали 0,5–1,0 мкг альфакальцидола ежедневно, серьезных нежелательных явлений не было зарегистрировано, а побочные эффекты, в т. ч. гиперкальциемия, суммарно выявлены лишь в 1,1%, гиперкальциемия – в 0,22% случаев. Повышения частоты нефролитиаза отмечено не было. Таким образом, авторы исследования сделали вывод, что альфакальцидол обладает благоприятным профилем безопасности при лечении остеопороза [13].

Интересные данные относительно увеличения МПК и побочных эффектов были получены при сравнении альфакальцидола с нативным витамином D. 148 пациенток с постменопаузальным остеопорозом были разделены на 2 группы. Основная группа принимала 1 мкг альфакальцидола, контрольная – 880 МЕ нативного витамина D +1000 мг кальция ежедневно в течение 18 месяцев. К концу исследования у пациенток на терапии альфакальцидолом отмечалась суммарная прибавка МПК в поясничном отделе позвоночника на 2,87%,

Рисунок 2. Риск внепозвоночных переломов в группах пациентов, принимающих активные метаболиты витамина D, в сравнении с группой контроля [10]

Рисунок 3. Риск падений в группах пациентов, принимающих активные метаболиты витамина D, в сравнении с группой контроля [10]

в группе контроля – на 0,7% ($p = 0,018$). По частоте возникновения побочных эффектов группы между собой достоверно не отличались. В исследовании были продемонстрированы явные преимущества альфакальцидола в сравнении с нативной формой витамина D в отношении динамики МПК [14].

При проведении ряда исследований было показано, что активные метаболиты витамина D более эффективны в плане повышения МПК и снижения риска переломов как в виде монотерапии, так и в комбинации с менопаузальной гормональной терапией, бисфосфонатами или деносуабоном по сравнению с нативными формами витамина D.

При оценке влияния комплексной антирезорбтивной терапии (альфакальцидол + алендронат) на риск переломов у постменопаузальных женщин ($n = 90$) было выявлено достоверное снижение такового для костей любой локализации [15].

В другом исследовании терапия алендронатом в сочетании с альфакальцидолом сопровождалась более значимым приростом МПК как в поясничном отделе позвоночника (L1-L4 (+9,6%)), так и в шейке бедренной кости (Neck (+3,8)) в сравнении с монотерапией бисфосфонатом (L1-L4 (+5,4) и Neck (+2,4%)) или альфакальцидолом (L1-L4 (+3,0) и Neck (+1,5%)) соответственно по локализации. Таким образом, по эффективности альфакальцидол уступал бисфосфонатам, в частности алендронату [16].

На сегодняшний день достоверно установлено, что комбинация бисфосфонатов и активных форм витамина D не только эффективна для профилактики переломов позвонков и периферических переломов, но и значительно снижает риск падений у пациентов с остеопорозом [15, 17].

Для лечения остеопороза у пациентов с хронической почечной недостаточностью имеется перспективная возможность использования комбинации альфакальцидола с деносуабоном. В настоящее время количественно исследований, касающихся оценки эффективности данной комбинации, ограничено, однако они подчеркивают ее преимущества [18]. На основании ретроспективного анализа результатов наблюдения пациенток с остеопорозом в менопаузе в течение 12 месяцев ($n = 127$) были получены интересные данные. Средний возраст участниц составил 75,6 года (58–93). Пациентки были разделены на 2 группы: в 1-й группе женщины получали антирезорбтивную терапию комбинацией деносуаба и нативного витамина D ($n = 60$), во 2-й – деносуаба и альфакальцидола ($n = 67$). Группы между собой были статистически сопоставимы. В период наблюдения исходно и каждые 6 месяцев проводился контроль МПК, биохимических маркеров костного ремоделирования (БМКР) и новых случаев патологических переломов. Через 12 месяцев терапии отмечалась схожая динамика МПК в обеих группах: в поясничном отделе позвоночника (6,4 vs 6,5%) и в бедре (3,3 vs 3,4%) в отличие от шейки бедренной кости (1,0 vs 4,9%) и лучевой кости (-0,8 vs 3,9%), $p < 0,001$. Характер снижения

Альфа D₃ Тева®

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ* КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ

Важно понимать, что остеопороз – это заболевание, которое нужно лечить. Профилактического пополнения запасов витамина D уже явно недостаточно. Активный метаболит витамина D₃, содержащийся в лекарственном препарате Альфа D₃-Тева®, способен бороться с остеопорозом¹ и избавлять от его последствий².

Торговое название: Альфа D₃-Тева®. **Международное непатентованное название:** альфакальцидол. **Лекарственная форма:** капсулы. **Фармакотерапевтическая группа:** витамин - кальциевосфорного обмена регулятор. **Показания к применению:** Остеопороз (в т.ч. постменопаузальный, сенильный, стероидный); остеодистрофия при хронической почечной недостаточности; гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз; рахит и остеомаляция, связанные с недостаточностью питания или всасывания; гипопаратиреозический витамин-D-резистентный рахит и остеомаляция; псевдодефицитный (гиперфосфатемический) рахит и остеомаляция; синдром Фанкони (наследственный почечный азидоз с нефрокальциемиком, поздний рахитизм и дисфосфатазная дистрофия); почечный азидоз. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата; гиперкальциемия; гиперфосфатемия (кроме гиперфосфатемии при гипопаратиреозе); гипернатриемия; гипервитаминоз D; детский возраст до 3 лет, беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы (Полная информация – см. инструкцию по применению):** Таблетку рекомендованную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема. Терапию можно проводить в течение от 3-х месяцев до 3-х лет и более. Продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально. **Побочное действие:** анорексия, рвота, изжога, боль в животе, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта, ощущение дискомфорта в области затылка, запор, диарея, незначительное повышение активности печеночных ферментов, общая слабость, утомляемость, головная боль, головокружение, сонливость, повышение артериального давления (АД), мышечная слабость, умеренная боль в мышцах, костях, суставах, гиперкальциемия, незначительное повышение липопротеинов высокой плотности. У пациентов с выраженными нарушениями функции почек возможно развитие гиперфосфатемии. **Срок годности:** 3 года. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Регистрационный номер:** П N012070/03 и ПСР-007813/10.

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.

*Под омоложением костей и мышц понимается процесс: увеличения минерализации и повышение упругости тканей, увеличение упругости мышечной массы, улучшение функционирования нервно-мышечного аппарата (Schacht E, Ringel JD. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. Rheumatol Int. 2012;32:207–215).

1. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Eligen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. J Calcif Tissue Int. 2005; Vol. 78, pp.276–286.

2. Под исследованиями остеопороза понимаются падения и связанные с ними переломы. E. Schacht, F. Richy, J. et al., The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures, J. Musculoskelet Neuronal Interact 2005; 5(3): 273-284.

Альфа D₃-Тева® (альфакальцидол) выпускается в следующих формах выпуска: 0,25 мкг №30 и №60, 0,5 мкг №30 и №60, 1 мкг №30. Рег. Номер: ПСР-007813/10, П N012070/03.

Претензии направлять: ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Вавилова д.35, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36

ALPD-RU-0004-DOK-PHARM-DISTR-INT-16052018

20 лет в России.
Улучшая здоровье
людей, мы делаем
их счастливыми.

ТЕВА

БМКР в обеих группах был сходным. Однако уровень ПТГ в сыворотке крови был значительно ниже во 2-й группе (47,6 vs 30,4 пг/мл, $p < 0,001$). Статистически достоверной разницы в частоте переломов отмечено не было (8,3 vs 4,5%). Авторы исследования отмечают, что именно комбинация деносумаба с альфакальцидолом имеет больше преимуществ, чем таковая с нативным витамином D [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подводя итог вышеизложенного, необходимо еще раз отметить, что опыт применения альфакальцидола у пациентов с различными типами остеопороза основан на результатах клинических испытаний, целью которых явилось определение влияния последнего на МПК и риск переломов. Эффекты альфакальцидола на мышечную и нервную системы способствуют снижению частоты падений и имеют некоторые преимущества по сравнению с кальцитриолом в отношении частоты нежелательных явлений и продолжительности действия в связи с тем, что для перехода в D-гормон существует потребность только в одном гидроксировании в печени. При этом альфакальцидол имеет сопоставимый профиль безопасности с нативным витамином D. Препарат Альфа Д3-Тева® может быть применен как в виде монотерапии, так и в сочетании с бисфосфонатами, деносумабом и менопаузальной гормональной терапией.

В 2016 г. опубликованы рекомендации по профилактике, диагностике и лечению дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом под эгидой Российской ассоциации по остеопорозу. В настоящее время альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®) официально зарегистрирован в России для лечения остеопороза различного генеза (в т.ч. постменопаузального, сенильного, стероидного). Начинать лечение рекомендуется с минимальной дозы – 0,5 мкг/сут, контролируя 1 раз в неделю уровень кальция и фосфора в плазме крови. Дозу препарата можно повышать на 0,25 или 0,5 мкг/сут до стабилизации биохимических показателей. При достижении минимальной эффективной дозы рекомендуется продолжать контролировать содержание кальция в плазме крови каждые 3–5 нед. [20]. Помимо этого, активные метаболиты витамина D обладают аддитивным действием в схемах лечения антирезорбтивными препаратами и могут быть назначены в период так называемых «лекарственных каникул» [8]. Согласно европейским клиническим рекомендациям альфакальцидол можно назначать в схемах монотерапии глюкокортикоидного остеопороза [21]. Следует иметь в виду, что активные метаболиты витамина D не должны использоваться с целью коррекции недостаточности или дефицита витамина D, т.к. их все метаболические превращения не касаются 25(OH)D и не способствуют повышению его концентрации.

ЛИТЕРАТУРА

- Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение». М., 2009.
- Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и центральной Азии 2010. *Остеопороз и остеопения*, 2011, 2: 3–6.
- Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М., 1997. С. 429.
- Михайлов Е.Е., Меньшикова М.В., Ершова О.Б. Эпидемиология остеопороза и переломов в России. Материалы Российского конгресса по остеопорозу. М., 2003. С. 44.
- Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Баркова Т.В. Эпидемиологическая характеристика переломов конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. *Остеопороз и остеопения*, 1998, 2: 2–6.
- European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. International Osteoporosis Foundation. 2012.
- Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *Clin. Endocr. Metab.*, 2002, 87: 1586–1592.
- Лесняк О.М. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу: профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. ГЭОТАР-Медиа. 2016. С. 12.
- Лесняк О.М. Эффективность и безопасность альфакальцидола в лечении остеопороза и предупреждении переломов: обзор современных данных. *Эффективная фармакотерапия*, 2014, 10: 18–24.
- O'Donnell S, Moher D, Thomas K, Hanley D, Cranney A. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab*, 2008, 26: 531–542.
- Ducas L. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. *Osteop Int.*, 2005, 16(2): 198–203.
- Avenel A. Vitamin D and Vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2005, 20(3): CD000227.
- Orimo H. Clinical application of 1α(OH)D3 in Japan. *Actual Rheumatol.*, 1994, 89: 27.
- Nuti R., Bianchi G, Brandi ML. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Reum Int.*, 2006, 26(5): 445–453.
- Ringe JD. Superiority of combined treatment of Alendronate and alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheum Int.*, 2007, 27: 425–434.
- Ones K, Schacht E, Dukas L, Caglar N. Effects of combined treatment with alendronate and alfacalcidol on BMD and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: a two-years, randomized, multiarm, controlled trial. *The Int Jor of Epid.*, 2007, 4(1).
- Orimo H. Effect of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patient with a high risk of fracture: the Japanese osteoporosis intervention trial (JOINT)-2. *Cur med res and opin*, 2011, 27(6): 1273–284.
- Jose FF, Pi'a G, Sesma P. Comment on: Vitamin D analogs in denosumab-treated patients with kidney failure. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2014, 14(1): 137–138.
- Ebina K, Kashii M, Hirao M, Hashimoto J, Noguchi T, Koizumi K. Comparison of the effects of denosumab between a native vitamin D combination and an active vitamin D combination in patients with postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2016. PubMed: 27830384 DOI: 10.1007/s00774-016-0792-5.
- Инструкция по применению препарата Альфа Д3 Тева®.
- Lekamwasam S, Adachi J, Agnusdei J. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteopor. Int.*, 2012, 23(9): 2257–2276.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева».

За дополнительной информацией обращаться:
ООО «Тева» Россия, 115054, город Москва, улица Валуева, дом 35.
Тел.: +7495.6442234, факс: +7495.6442235. www.teva.ru