

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА: БИСФОСФОНАТЫ И АНАЛОГИ ВИТАМИНА D

В последние десятилетия остеопороз получил широкое распространение, что во многом связано с увеличением средней продолжительностью жизни и как следствие — старения населения. Одним из важнейших клинических проявлений данного заболевания являются переломы. У людей пожилого возраста и пациентов, получающих глюкокортикоиды, частые падения являются фактором риска развития вертебральных и невертебральных переломов [1–3], что взаимосвязано с недостаточной эффективностью некоторых бисфосфонатов для уменьшения количества переломов бедра у лиц старческого возраста с другими факторами риска, помимо низкой минеральной плотности костей [4]. Несмотря на демонстрацию пользы при лечении при постменопаузальном остеопорозе и остеопорозе, вызванном применением глюкокортикоидов, в качестве монотерапии мало известно об эффективности комбинированной терапии с применением аналогов D-гормона — альфакальцидола ($1-\alpha(\text{OH})\text{D}_3$) или кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), и бисфосфонатов. Данный обзор содержит результаты их сочетанного применения, цель его — оценить преимущества этих двух терапевтических подходов.

Альфакальцидол представляет собой синтетически произведенный неактивный прогормон, метаболизирующийся в печени и других органах в активную форму — кальцитриол [5, 6]. Оба вещества показали сопоставимую эффективность в уменьшении потери костной ткани и частоты переломов, при этом демонстрируя более высокую эффективность по сравнению с нативным витамином D [7, 8]. Следует отметить, что применение алендроната в качестве лечения при постменопаузальном остеопорозе и остеопорозе, вызванном приемом глюкокортикоидов, подтверждается большим количеством исследований [9, 10].

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Фундаментальное исследование показало, что антирезорбтивные свойства этих препаратов объясняются разными механизмами. Алендронат влияет преимущественно на зрелые остеокласты, снижая их метаболизм, активность и количество, вызывая апоптоз [11–13] и ингибируя ферменты, участвующие в метаболизме мевалоната [14], что, в свою очередь, замедляет резорбцию костей. Кальцитриол и альфакальцидол снижают остеокластогенез, уменьшая пул клеток-предшественников остеокластов в костном мозгу,

и оказывают определенное анаболическое действие [15, 16]. Хотя бисфосфонаты повышают минеральную плотность костной ткани вследствие подавления резорбции, их способность увеличивать область спонгиозной костной ткани все еще под сомнением [17, 18]. Аналоги витамина D продемонстрировали способность снижать уровень паратиреоидного гормона у пациентов пожилого возраста [19], высвобождение провоспалительных цитокинов, которые способствуют активации остеокластов [20–22]. Итак, сигнализация через рецептор витамина D приводит к стабилизации и нормализации круговорота веществ в костной ткани благодаря антирезорбтивному и анаболическому воздействию, в то время как бисфосфонаты напрямую ингибируют резорбцию костной ткани. Таким образом, эффективность применения бисфосфонатов, в частности алендроната, может быть повышена посредством использования комбинированной терапии в сочетании с аналогами витамина D [23]. В пользу этого свидетельствуют также данные относительно воздействия альфакальцидола на количество и активность остеобластов, например активация синтеза факторов роста кости (TGF- β ; IGF-1 и -2; BMPs) и белков костного матрикса (коллаген I, остеокальцин, остеопонтин), что может сбалансировать пониженный круговорот вещества в костной ткани, наблюдаемый в случае применения бисфосфонатов [24, 25]. Альфакальцидол влияет на резорбцию и формирование костной ткани [15, 26, 27]. Анаболическое воздействие альфакальцидола на костную ткань было продемонстрировано *in vivo* в комбинации с алендронатом [28, 29]. Это может привести к росту минеральной плотности костной ткани, прочности костей и снижению риска переломов [28–30]. Кроме того, от этой комбинации можно ожидать синергизма, обусловленного действием аналогов витамина D на нервную мышечную систему, и, таким образом, уменьшения количества падений [31–35].

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте на животных [30] изучали комбинированное воздействие алендроната и альфакальцидола на плотность, прочность и качество костной ткани по сравнению с монотерапией этими препаратами. Результаты показали, что количество биохимических маркеров резорбции костной ткани, таких как деоксипиридинолин, значительно уменьшилось при получении комбинированной терапии по сравнению с монотерапией. Лечение только алендронатом не оказало влияния на ми-

неральную плотность костной ткани, в то время как лечение альфакальцидолом привело к повышению минеральной плотности костной ткани только бедренной кости. Комбинированное лечение продемонстрировало более значимый эффект в отношении повышения минеральной плотности и механической прочности костной ткани. Плотность трабекулярной кости, измеренная после проведения комбинированного лечения, оказалась выше, чем после проведения терапии одним препаратом, показав лучшее сохранение микроструктуры кости.

В другом исследовании изучено сочетанное применение ризедроната с альфакальцидолом на похожей модели [37]. Комбинированный прием привел к более значительному снижению уровня деоксипиридинолина в моче, чем любой из препаратов в отдельности. Рост вертебральной прочности был выше при комбинированной терапии, чем при монотерапии.

Этидронат и альфакальцидол значительно повышают уровень остеокальцина в сыворотке крови по сравнению с монотерапией этидронатом. Кроме того, сочетание препаратов приводит к росту костной массы и механической прочности [38].

Таким образом, сочетанная терапия бисфосфонатами и альфакальцидолом может рассматриваться как перспективный подход в лечении при постклимактерическом остеопорозе. Различные воздействия могут быть связаны с разными активностями бисфосфонатов при влиянии ферментов метаболизма мевалоната [39, 40].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние приема бисфосфонатов и аналогов витамина D на вероятность падений

Предполагается, что минеральная плотность костной ткани и ее изменения определяют только около 30% общего риска развития переломов [41]. На самом деле использование термина «остеопорозный перелом» фокусирует внимание на изменении прочности костной ткани, которая его вызывает, тем не менее 90% всех вневертебральных переломов (переломы бедер, плечевой кости, запястья и таза), являются результатом падения [1, 42, 43]. Однако известны исследования, свидетельствующие о том, что значительная часть вертебральных переломов также связана с падением [3]. Таким образом, фармакологическая и нефармакологическая профилактика падений должны быть систематическим компонентом лечения остеопороза.

Рецептор гормона витамина D выявлен на клетках скелетных мышц и нервных окончаниях и может играть косвенную роль в нервно-мышечной координации вдобавок к синтезу белков мышечной ткани [44, 45]. В эксперименте на животных с удаленным геном рецептора витамина D показано уменьшение размера скелетно-мышечной ткани в ответ на активацию экспрессии факторов миогенной регуляции (Myf5, миогенин, E2A), что нарушило процессы дифференциации и старения мышечных клеток [46]. То, что витамин D, воздействуя на VDR-позитивные

миобласты *in vitro*, снижает уровень вышеуказанных миорегуляторных транскрипционных факторов, подчеркивает роль витамина D и рецептора витамина D в формировании мышечной ткани [46]. С возрастом снижается уровень экспрессии рецептора витамина D в тканях скелетной мышцы человека [47]. Показана положительная корреляция между силой, функциональным состоянием бедренных мышц и уровнем витамина D в сыворотке крови людей пожилого возраста [48, 49]. Это позволяет предположить, что связанное с возрастом или вызванное приемом глюкокортикоидов/воспалением снижение этих показателей и возросшее число падений может быть частично связано со снижением уровня экспрессии или изменением рецептора витамина D в органах-мишенях, а также со снижением уровня или развитием резистентности к витамину D. Эти результаты взяты за основу для улучшения функционирования мышц, постуральной мощности и снижения вероятности падений при помощи аналогов витамина D [35, 50–52].

Рациональность лечения саркопении в пожилом возрасте аналогами витамина D недавно была исследована в рандомизированных контролируемых исследованиях. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование при участии женщин в постклимактерический период в возрасте 65–77 лет с остеопорозом и нормальными уровнями 25(OH)D в сыворотке крови показало, что трехгодичное лечение кальцитриолом (0,25 мкг 2 раза в сутки) привело к значительному уменьшению числа падений на 38% [33, 53].

В другом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании продемонстрировано статистически достоверное уменьшение количества падающих на 55% и падений на 54% среди женщин и мужчин, средний возраст которых составляет 75 лет, с нормальными уровнями 25(OH)D в сыворотке крови, через 9 мес терапии с помощью 1 мкг альфакальцидола в сутки при условии потребления вместе с пищей более 500 мг кальция ежедневно [32]. В этом исследовании также изучали влияние терапии альфакальцидолом на риск падений, ассоциированных со скоростью клубочковой фильтрации. Так, через 36 нед приема альфакальцидола риск падений у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <65 мл/мин снизился по сравнению с плацебо до 71%, таким образом, риск падений приблизился к таковому у пациентов с нормальными уровнями кальцитриола и скоростью клубочковой фильтрации [34].

Представленные данные свидетельствуют о том, что применение алендроната не оказывает ни положительного, ни негативного воздействия на нервно-мышечные показатели или риск падений [36]. Следовательно, наблюдаемое воздействие аналогов витамина D на мышечную ткань и уменьшение числа падений представляет интерес в контексте комбинированной терапии и может повысить эффективность бисфосфонатов в отношении предупреждения развития переломов.

Действие бисфосфонатов и аналогов витамина D на минеральную плотность костной ткани и развитие переломов при постменопаузальном остеопорозе

В ходе проспективного рандомизированного контролируемого исследования 120 женщин с остеопорозом в течение 24 мес получали монотерапию препаратами кальция, алендроната, кальцитриола или комбинированное лечение алендронатом + кальцитриол [53]. Согласно результатам данного исследования, минеральная плотность костной ткани была значительно выше у пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с больными, получавшими монотерапию. Повышение минеральной плотности костной ткани при комбинированном лечении варьировало в пределах 2–5% в год в зависимости от участка, где проводилось измерение, при этом не отмечалось тенденции к снижению данных показателей со временем. Для групп пациентов, получавших комбинированное лечение, терапию алендронатом, или кальцитриолом, показатели отклика оценивались на уровне 80; 50 и 20% соответственно.

Эффективность комбинированной терапии алендронат + альфакальцидол также была изучена в ходе открытого рандомизированного исследования, включавшего 226 пациентов с постменопаузальным остеопорозом [54]. Пациенты получали алендронат + кальций или алендронат + альфакальцидол. Через 12 мес были оценены результаты, согласно которым минеральная плотность костной ткани у пациентов, принимавших алендронат + кальций, повысилась на 3,5% в поясничном отделе позвоночника и на 2,5% — шейки бедренной кости, при этом аналогичные показатели для группы, принимавшей алендронат + альфакальцидол, повысились на 4,3 и 3,3% соответственно. Межгрупповое сравнение продемонстрировало наличие статистически достоверной разницы на уровне 5%. Таким образом, применение алендроната + альфакальцидолом значительно эффективнее в отношении повышения минеральной плотности костной ткани для большинства важных скелетных участков по сравнению приемом алендроната + кальций.

О подобной эффективности комбинированной терапии алендронат + альфакальцидол свидетельствуют результаты проспективного рандомизированного слепого исследования, в котором приняли участие 90 пациентов (57 женщин и 33 мужчины) с постклимактерическим остеопорозом или остеопорозом у мужчин [55]. Пациенты, средний возраст которых составлял 66 лет, получали либо альфакальцидол (1 мкг) + алендронат (70 мг) + кальций (500 мг) (группа А), или альфакальцидол (1 мкг) + кальций (500 мг) (группа В), или алендронат (70 мг) + кальций (1000 мг) + витамина D (1000 МЕ) (группа С). Через 2 года терапии отмечено статистически достоверное повышение минеральной плотности костной ткани на 9,6% в поясничном отделе позвоночника в группе А, на 3,0% — в группе В и на 5,4% — в группе С по сравнению с исходными показателями. Статистически достоверное повышение мине-

ральной плотности костной ткани шейки бедренной кости отмечалось в группе А — на 3,8%, в группе В — 1,5% и в группе С — 2,4% по сравнению с базовыми показателями. В течение 2 лет проведения исследования в каждой группе пациентов отмечен как минимум один вертебральный (1 в группе А, 5 — в группе В и 4 — в группе С) и 1 невертебральный перелом (1 в группе А, 4 — в группе В и 6 — в группе С). Обобщив данные по различным типам переломов, можно сделать вывод о том, что комбинированная терапия (альфакальцидол + алендронат + кальций) показала значительное преимущество по сравнению с альфакальцидолом + кальций или комбинированной терапией алендронат + кальций + нативный витамин D. Также продемонстрировано значительно меньшее количество падений как результат применения комбинированной терапии алендронат + альфакальцидол. Спустя 24 мес 80% пациентов в группе, получавшей комбинированное лечение (альфакальцидол + алендронат + кальций), избавились от боли в спине по сравнению с 43% в группе, получавшей лечение альфакальцидолом, и 30% — в группе, получавшей лечение алендронатом + чистый витамин D.

В другом проспективном рандомизированном слепом исследовании, в котором приняли участие 197 пациенток с постменопаузальным остеопорозом [56], также изучали эффективность комбинированной терапии. Пациентки в течение 24 мес принимали альфакальцидол (0,5 мкг) + алендронат (10 мг) (группа А), или альфакальцидол (0,5 мкг) (группа В), или алендронат (10 мг) (группа С), или кальций (500 мг) — контрольная группа (группа D). Кроме того, все пациенты групп А, В и С получали кальций (500 мг). Изменение минеральной плотности костной ткани на уровне поясничного отдела и шейки бедренной кости оценивали в начале исследования, через 12 и 24 мес, и оно составило 6,4 и 5,0% в группе А, 1,7 и 1,2% — в группе В, 4,8 и 3,6% — в группе С, -1,4 и -6,0% — в группе D. Данные показатели для группы А, получавшей комбинированную терапию, были статистически достоверно выше по сравнению с группой В, принимавшей альфакальцидол, группой С (алендронат), и контрольной группой D. В ходе исследования не зарегистрировано ни одного случая гиперкальциемии или гиперкальциурии.

Исследование, в котором применяли алендронат и кальцитриол, показали, что эффективность применения в течение 9 мес алендроната (5 мг) и низкой дозы кальцитриола (0,125 мкг) была сопоставима приему алендроната (5 мг) + кальций (500 мг) в отношении воздействия на показатель минеральной плотностью костной ткани и уровни маркеров костного метаболизма [57]. Эти результаты демонстрируют целесообразность применения алендроната в дозе 5 и 10 мг и кальцитриола в дозе 0,5 мкг или альфакальцидола 0,5–1 мкг с целью повышения эффективности комбинированной терапии.

Также эффективность комбинированной терапии, включающей применение аналогов витамина D и бисфосфонатов, была изучена на примере этидроната [58–

60]. Пациентам с постменопаузальным остеопорозом и как минимум одним вертебральным переломом нетравматического происхождения или низкой минеральной плотностью костной ткани назначали этидронат или комбинированную терапию (этидронат (400 мг) + кальцитриол (0,5 мкг)) [58]. После 12 мес терапии среднее статистически достоверное изменение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости составило на 5,2 и 2% для группы, получавшей комбинированное лечение, и 2,7% и -0,4% — для группы, получавшей только этидронат. Эти данные соответствуют и результатам полученных в двух других подобных исследованиях [59, 60].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия с применением бисфосфонатов (преимущественно алендроната) и аналогов витамина D (преимущественно альфакальцидола) является более эффективной в отношении предотвращения потери костной ткани при постклимактерическом остеопорозе по сравнению с соответствующими монотерапиями. Вследствие ограниченных статистических возможностей доступный пул данных не позволил определить различия в сложности переломов. Такие клинические исследования уже существуют для бисфосфонатов, включая алендронат [61, 62, 63].

Влияние аналогов витамина D и бисфосфонатов на минеральную плотность костной ткани и развитие переломов при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе

Алендронат показан для профилактики и лечения остеопороза, вызванного применением глюкокортикоидного гормона, и является препаратом первой линии терапии при данном состоянии [65, 66, 67]. Также существуют данные о том, что альфакальцидол помогает поддерживать массу костной ткани у пациентов, принимающих глюкокортикоиды в высоких дозах [64, 68, 69], и по сравнению с нативным витамином D он статистически достоверно уменьшает количество вертебральных переломов [70]. Таким образом, перспективным является изучение эффективности комбинированного применения аналогов витамина D и некоторых бисфосфонатов для лечения при остеопорозе, вызванном приемом глюкокортикоидов [70, 71]. *In vitro* было показано, что прием альфакальцидола может способствовать стабилизации абсорбции кальция, уровня паратиреоидного гормона [72], кальцитриола [73–75], экспрессии гена рецептора витамина D [76, 77], провоспалительных цитокинов [21, 22], а также может ингибировать специфические иммуномодулирующие свойства Т-лимфоцитов, что призвано предупредить потерю прочности костной ткани и мышечной силы, вызванную воспалительным процессом [19, 20, 78]. Известны данные, свидетельствующие о том, что негативное воздействие глюкокортикоидов может быть нейтрализовано благодаря применению аналогов витамина D [22, 68, 70, 79]. Витамин D может обладать синергическим им-

муномодулирующим действием при применении наряду со стандартной иммуносупрессивной терапией, что позволяет без изменений вероятности отторжения, инфицирования или смертельного исхода снизить дозы циклоспорина и глюкокортикоидов, применяющихся для предотвращения отторжения органа и обладающих широким спектром побочных реакций [80]. Также предполагается, что такое сочетание препаратов может снизить риск падений у пациентов с остеопорозом, вызванным приемом глюкокортикоидов [2].

Эффективность различных схем лечения, включая комбинированную терапию, исследовали при проведении нескольких клинических исследований. Так, в открытом исследовании 40 пациентов с ревматоидным артритом, принимавших глюкокортикоиды, были распределены на две группы: в 1-й получали алендронат (10 мг), во 2-й — алендронат (10 мг) + кальцитриол (0,5 мкг) [81]. Также пациентов распределили на две подгруппы в соответствии с ежедневной дозой преднизолона (≤ 8 мг; > 8 мг). Обе терапии значительно повысили минеральную плотность костной ткани спустя 12 мес. При этом повышение минеральной плотности костной ткани было значительно выше в группе, получавшей комбинированную терапию, по сравнению с группой, получавшей только алендронат, особенно у пациентов, принимавших преднизолон в более высоких дозах.

При проведении двойного слепого исследования 149 пациентов (122 женщины и 27 мужчин) после трансплантации сердца были рандомизированы на три группы: в 1-й получали алендронат (10 мг), во 2-й — кальцитриол (0,5 мкг) и 3-я — контрольная [72]. Изменение минеральной плотности костной ткани позвоночника составило -0,7% при приеме алендроната, -1,6% — при приеме кальцитриола и -3,2% — в контрольной группе. Изменение минеральной плотности шейки бедренной кости составило -1,7% при приеме алендроната, -2,1% — при приеме кальцитриола и -6,2% — в контрольной группе. Уровень N-концевого телопептида — NTx в моче снизился на 34% при приеме алендроната, на 26% — при приеме кальцитриола и остался неизменным у пациентов контрольной группы. Через 6 мес уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови снизился в группе, получавшей кальцитриол, и повысился в группе, получавшей алендронат. Новые вертебральные переломы произошли у 6,8% пациентов, получавших алендронат, 3,6% пациентов, получавших кальцитриол, и 13,6% пациентов контрольной группы.

В пилотном исследовании показано, что у пациентов с сердечными трансплантатами, получавших наряду с глюкокортикоидами/циклоспорином терапию бисфосфонатами и аналогами D-гормона (группа А), отмечены значительно меньшие показатели потери костной ткани и количество переломов, чем у тех, кто получал кальций и витамин D (группа В). Через 12 мес после трансплантации не отмечено потери костной ткани в поясничном отделе позвоночника у пациентов группы А, в то время как у па-

циентов группы В этот показатель статистически достоверно снизился ($0,2\% \pm 0,9\%$ по сравнению с $6,8\% \pm 1,0\%$ соответственно). Аналогично минеральная плотность шейки бедренной кости снизилась на $10,6\% \pm 1,1\%$ у пациентов группы В и только на $2,7\% \pm 1,4\%$ — у пациентов группы А. У пациентов группы А произошло три случая вертебральных переломов, в то время как у пациентов группы В произошло 30 случаев вертебральных переломов [75].

Также показано, что комбинированная терапия бисфосфонатами и аналогами витамина D может способствовать снижению уровня маркеров резорбции костной ткани после трансплантации почек по сравнению с монотерапией кальцитриолом [82]. В данном исследовании пациентов распределили на группы: в 1-й получали алендронат (10 мг) + кальцитриол (0,5 мкг) + карбонат кальция (500 мг), во 2-й — кальцитриол (0,5 мкг) + карбонат кальция (500 мг). Через 1 год уровень маркеров метаболизма костной ткани незначительно снизился у пациентов 2-й группы, в то время как b-ALP и u-NTX статистически достоверно снизились в 1-й группе. Минеральная плотность костной ткани позвоночника ($+5,0 \pm 4,4\%$), шейки бедренной кости ($+4,5 \pm 4,9\%$) и всего бедра ($+3,9 \pm 2,8\%$) статистически достоверно повысилась только в 1-й группе. Однако тенденции к дальнейшей потере костной ткани замечено не было у лиц, получавших только кальцитриол и кальций.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют в пользу перспективности применения алендроната и аналогов витамина D с целью предотвращения потери костной ткани у пациентов, применяющих глюкокортикоиды в высокой дозе и/или с неконтролируемым развитием основного заболевания или после трансплантации органов.

Относительная эффективность комбинированной терапии, включающей бисфосфонаты, альфакальцидол, кальцитриол и нативный витамин D

Эффективность альфакальцидола и витамина D в отношении улучшения качества костной ткани изучали в эксперименте на животных [27]. В этом исследовании альфакальцидол показал себя как более эффективный агент в отношении повышения минеральной плотности костной ткани и ее прочности по сравнению с витамином D, наряду с сопоставимым воздействием на изменение абсорбции кальция.

Результаты метаанализа 5 проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых изучали воздействие витамина D наряду с его аналогами на риск падения у людей пожилого возраста, подтвердили, что эффективность витамина D сопоставима с кальцием и плацебо [83]. Однако стоит отметить, что большинство пациентов в группе, получавшей витамин D, отмечен его дефицит, в отличие от пациентов, применявших лечение аналогами витамина D, у которых выявлялся его нормальный уровень в сыворотке крови, что ограничивает сопоставимость лечебных режимов.

Результаты исследований применения витамина D с или без кальция подчеркивают, что зна-

чительное количество людей пожилого возраста с остеопорозом или без него, даже с нормальным уровнем D-гормона в сыворотке крови ($>10-20$ нг/мл) и со скоростью клубочковой фильтрации <65 мл/мин не могут синтезировать активный гормон. В этом контексте важно отметить, что уровень кальцитриола в сыворотке крови, а не кальцидола, значительно взаимосвязан с когнитивной функцией у женщин пожилого возраста, учитывая, что сниженные когнитивные способности являются независимым фактором риска падений [84].

Индивидуальная и относительная эффективность нативного витамина D и аналогов гормона витамина D при остеопорозе дискутируется. Эффекты витамина D и кальция очевидны у пациентов с дефицитом витамина D, в то время как данные, подтверждающие эффективность лечения пациентов, с достаточным его уровнем, являются ограниченными и в то же время достаточно противоречивы. Два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования с участием людей пожилого возраста (≥ 80 лет) показали, что единичная пероральная доза или внутримышечное введение 300 000 МЕ витамина D за период 6 мес и 3 года не могла снизить частоту падений и риск переломов бедра и невертебральных переломов [85, 86]. Другое рандомизированное контролируемое исследование, в котором приняли участие 3322 женщины в возрасте старше 70 лет с как минимум одним фактором риска перелома бедра, принимавшие перорально витамин D (800 МЕ ежедневно) в сочетании с кальцием (1 г ежедневно), показало, что спустя 25 мес лечения статистически достоверной разницы между группой, получавшей витамин D и кальций, и группой, не получавшей, в отношении падений и переломов бедра не отмечено [87]. Результаты еще одного плацебо-контролируемого исследования, в котором 5292 (85%) женщины и мужчин в возрасте старше 70 лет с установленным остеопорозом, наблюдаемым в течение 24 и 62 мес, ежедневно перорально принимали витамин D (800 МЕ) и/или кальций (1 г), также не смогли продемонстрировать преимущества при добавлении кальция, витамина D или их сочетания для профилактики падений и остеопорозных переломов [88].

Сравнительный метаанализ подтвердил, что альфакальцидол или кальцитриол показали лучшую эффективность в предотвращении вертебральной потери костной ткани, а также вертебральных и невертебральных переломов по сравнению с витамином D при постклимактерическом остеопорозе [8]. При сравнении относительных рисков развития переломов при применении аналогов витамина D или витамина D альфакальцидол и кальцитриол показали более значительную профилактическую эффективность переломов.

Переносимость сочетания бисфосфонатов и аналогов гормона витамина D

В трех экспериментах на животных, в которых изучали эффективность и профиль безопасности применения алендроната и альфакальцидола [30], ризедроната и кальцитриола [29] или этидроната и альфакальцидола [38], показано, что применение

бисфосфонатов снизило риск гиперкальциемии даже при применении аналогов витамина D в физиологических дозах [29, 38]. Этот результат подтвержден при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите, при котором более высокие дозы аналога витамина D применяли в сочетании с алендронатом без повышения риска возникновения гиперкальциемии [89].

В нескольких сравнительных исследованиях проводили оценку профиля безопасности самостоятельного применения алендроната или в сочетании с кальцитриолом или альфакальцидолом [53, 56]. Уровень кальция в сыворотке крови не показал значительных отличий среди четырех групп (кальция 500 мг, алендроната 10 мг, кальцитриола 0,5 мкг или алендроната 10 мг + кальцитриола 0,5 мкг) на протяжении 2 лет терапии. Уровень гидроксипролина в моче статистически достоверно снизился у пациентов, получавших алендронат, и у пациентов, получавших алендронат + кальцитриол, при этом статистически достоверной разницы между показателями этих двух групп не отмечено. Повышение концентрации кальция в моче, вызванное кальцитриолом, оказалось связанным с возросшей кишечной абсорбцией кальция и не связанным с увеличенной реабсорбцией остеокластами, что подтверждается неизменными уровнями гидроксипролина и показателя минеральной плотности костной ткани. Спустя 1–3 мес у пациентов, получавших алендронат, выявлено значительное снижение концентрации кальция в моче, что отражает его противоостеокластный эффект. При комбинированной терапии стабильность уровня кальция в моче по сравнению с базовыми показателями могла объясняться балансом между снижением остеокластной реабсорбции и повышенной кишечной абсорбцией кальция. В ходе исследования зафиксировано 13 случаев, когда пациенты предъявляли жалобы на боль в области желудка: 8 случаев в группе, получавшей кальций, 3 случая в группе, получавшей алендронат + кальцитриол, и 2 случая в группе, получавшей алендронат. В исследовании комбинированного лечения альфакальцидолом и алендронатом не отмечали случаев гиперкальциемии или гиперкальциурии [56].

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что вероятность развития гиперкальциурии, вызванной аналогами витамина D, снижается при применении комбинированной терапии с бисфосфонатами. Нет указаний на то, что на известные побочные эффекты алендроната, особенно желудочно-кишечные, можно повлиять посредством сопутствующего приема аналогов витамина D [53, 56]. С другой стороны, долгосрочные побочные действия бисфосфонатов, такие как снижение минерализации и особенно снижение сопряженного процесса ремоделирования костной ткани, результатом которых является снижение скорости заживления микро- и макропереломов и ухудшение качества костной ткани, могут быть уменьшены периодическим или непрерывным одновременным

приемом аналогов витамина D на основании доклинических исследований [28–30, 37].

Таким образом, основой для будущей оптимальной терапии, направленной на профилактику переломов, является увеличение массы и прочности костной ткани, а также уменьшение числа падений на продолжительное время, не подвергая пациента негативному воздействию. Доклинические и клинические данные, характеризующие маркеры костного метаболизма, минеральную плотность костной ткани и данные по переломам, предполагают, что комбинированная терапия аналогами витамина D и бисфосфонатами, такими как алендронат и альфакальцидол, подтверждает лучшую абсолютную и относительную эффективность в профилактике потери костной ткани и образования переломов вследствие двух различных и взаимодополняющих моделей действия. Синергия может основываться на том, что помимо своего плеiotропного воздействия на скелетно-мышечную, иммунную и нервную системы, аналоги витамина D могут восстанавливать остеобластный/остеокластный баланс посредством различных механизмов. Более того, при прямых и косвенных сравнительных исследованиях аналоги D-гормона подтвердили, что являются более эффективными, чем нативный витамин D, в предотвращении потери костной ткани и образования переломов, что подтверждает то, что таким подходом не следует пренебрегать в качестве весьма ценной альтернативы в лечении при остеопорозе. Об отрицательном взаимодействии между обоими препаратами еще не сообщалось, в то время как снижение риска гиперкальциурии отмечено при применении комбинированной терапии.

Е. Лукьянчук

по материалам: Schacht E., Dukas L., Richy F. (2007) Combined the apies in osteoporosis: bisphosphonates and vitamin D-hormone analogs. Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions, 7.2: 174.
При поддержке ООО «ТЕБА УКРАИНА».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Youm T., Koval K.J., Kummer F.J. et al. (1999) Do all hip fractures result from a fall? Am. J. Orthop., 28: 190–194.
2. van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenham L. et al. (2000) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J. Bone Miner. Res., 15: 993–1000.
3. Nevitt M.C., Cummings S.R., Stone K.L. et al. (2005) Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women ≥65 years of age: The study of osteoporotic fractures. J. Bone Miner. Res., 20: 131–140.
4. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D. et al. (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N. Engl. J. Med., 344: 333–340.
5. Wu-Wong J.R., Tian J., Goltzman D. (2004) Vitamin D analogs as therapeutic agents: a clinical study update. Cur. Opin. Invest Drugs, 5: 320–326.
6. Kanis J.A. (1999) Vitamin D analogs: from renal bone disease to osteoporosis. Kidney Int., 73(Suppl.): S77–S81.
7. Richy F., Ethgen O., Bruyere O. et al. (2004) Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a

meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int.*, 15: 301–310.

8. Richey F., Schacht E., Bruyere O. et al. (2005) Vitamin D analogs versus native Vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: A comparative meta-analysis. *Calcif. Tissue Int.*, 76: 176–186.

9. Uebelhart D., Frey D., Frey-Rindova P. (2003) Therapy of osteoporosis: bisphosphonates, SERMs, teriparatide and strontium. *Z. Rheumatol.*, 62: 512–517.

10. Boonen S., Body J.J., Boutsens Y. (2005) Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.*, 16: 239–254.

11. Breuil V., Cosman F., Stein L. (1998) Human osteoclast formation and activity in vitro: effects of alendronate. *J. Bone Miner. Res.*, 13: 1721–1729.

12. Sato M., Grasser W. (1990) Effects of bisphosphonates on isolated rat osteoclasts as examined by reflected light microscopy. *J. Bone Miner. Res.*, 5: 31–40.

13. Fleisch H. (1998) Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr. Rev.*, 19: 80–100.

14. Russell R.G., Rogers M.J. (1999) Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*, 25: 97–106.

15. Shiraishi A., Takeda S., Masaki T. et al. (2000) Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct action from estrogen. *J. Bone Miner. Res.*, 15: 770–774.

16. Shibata T., Shiraishi A., Sato T. et al. (2002) Vitamin D hormone inhibits osteoclastogenesis in vivo by decreasing the pool of osteoclast precursors in bone marrow. *J. Bone Miner. Res.*, 17: 622–629.

17. Chavassieux P.M., Arlot M.E., Reda C. et al. (1997) Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J. Clin. Invest.*, 100: 1475–1480.

18. Boivin G.Y., Chavassieux P.M., Santora A.C. et al. (2000) Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone*, 27: 687–694.

19. Schacht E. (1999) Rationale for treatment of involutional osteoporosis in women and for prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis with alfacalcidol. *Calcif. Tissue Int.*, 65: 317–327.

20. DeLuca H.F., Cantorna M.T. (2001) Vitamin D. Its Role and uses in immunology. *FASEB J.*, 15: 2579–2585.

21. Inanir A., Ozoran K., Tutkak H. et al. (2004) The effects of calcitriol therapy on serum interleukin-1, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α concentrations in postmenopausal patients with osteoporosis. *J. Int. Med. Res.*, 32: 570–582.

22. Scharla S.H., Schacht E., Lempert U.G. (2005) Alfacalcidol versus plain Vitamin D in inflammation induced bone loss. *J. Rheumatol.*, 32: 26–32.

23. Dambacher M.A., David G., Kneer W. et al. (2000) Praktische Orthopädie – Osteoporose. In: Hedtmann A., Götte S. (Hrsg) Steinkopff-Verlag, Darmstadt, p. 49–56.

24. Iwamoto J., Takeda T., Sato Y. et al. (2007) Comparison of the effect of alendronate on lumbar bone mineral density and bone turnover in men and postmenopausal women with osteoporosis. *Clin. Rheumatol.*, 26: 161–167.

25. Greenspan S.L., Resnick N.M., Parker R.A. (2005) Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90: 2762–2767.

26. Ikeda K., Ogata E. (1999) The effect of Vitamin D on osteoblasts and osteoclasts. *Cur. Opin. Orthop.*, 10: 339–343.

27. Shiraishi A., Higashi S., Ohkawa H. et al. (1999) The advantage of alfacalcidol over Vitamin D in the treatment of osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, 65: 311–316.

28. Reszka A.A., Pun S., Rodan G.A. et al. (2004) Bone anabolic effects of 1,25(OH) $_2$ Vitamin D $_3$ are detected only in the presence of a powerful antiresorptive. *J. Bone Miner. Res.*, 19: S483.

29. Erben R.G., Mosekilde L., Thomsen J.S. et al. (2002) Prevention of bone loss in ovariectomized rats by combined treatment with risendronate and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D $_3$. *J. Bone Miner. Res.*, 17: 1498–1511.

30. Ito M., Azuma Y., Takagi H. et al. (2002) Curative effect of combined treatment with alendronate and 1-Hydroxyvitamin D $_3$ on bone loss by ovariectomy in aged rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, 89: 255–266.

31. Dambacher M.A., Schacht E., Scharla S.H. et al. (2003) Lempert UG. Optimierung der osteoporosetherapie-kombination von alfacalcidol und alendronate. *J. Miner. Stoffwechs.*, 10: 17–20.

32. Dukas L., Bischoff H.A., Lindpaintner L.S. et al. (2004) Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 52: 230–236.

33. Gallagher J.C. (2004) The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 89: 497–501.

34. Dukas L., Schacht E., Mazor Z. et al. (2005) Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. *Osteoporos Int.*, 16: 198–203.

35. Schacht E., Richey F., Reginster J.-Y. (2005) The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. *J. Musculoskelet Neuronal Interact.*, 5: 273–284.

36. Uusi-Rasi K., Kannus P., Cheng S. et al. (2003) Effect of alendronate and exercise on bone and physical performance of postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Bone*, 33: 132–143.

37. Shiraishi A., Ito M., Hayakawa N. et al. (2004) Combination therapy with alfacalcidol and risendronate at their subtherapeutic doses can additively improve bone dynamics in ovariectomized rat model of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 19: S180.

38. Nishikawa T., Ogawa S., Kogita K. et al. (2000) Additive effects of combined treatment with etidronate and alfacalcidol on bone mass and mechanical properties in ovariectomized rats. *Bone*, 27: 647–654.

39. Delmas P.D., Vergnaud P., Arlot M.E. et al. (1995) The anabolic effect of human PTH (1–34) on bone formation is blunted when bone resorption is inhibited by the bisphosphonate tiludronate – is activated resorption a prerequisite for the in vivo effect of PTH on formation in a remodeling system? *Bone*, 16: 603–610.

40. Fisher J.E., Rogers M.J., Halasy J.M. et al. (1999) Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 96: 133–138.

41. Kanis J.A., Gluer C.C. (2000) An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.*, 11: 192–202.

42. Kaptoge S., Benevolenskaya L.I., Bhalla A.K. et al. (2005) Low BMD is less predictive than reported falls for future limb fractures in women across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Bone*, 36: 387–398.

43. Runge M., Schacht E. (2005) Multifactorial pathogenesis of falls as a basis for multifactorial interventions. *J. Musculoskelet Neuronal Interact.*, 5: 127–134.

44. Bischoff H.A., Borchers M., Gudat F. et al. (2001) In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem.*, 33: 19–24.

45. Boland R. (1986) Role of Vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr. Rev.*, 7: 434–448.

46. Endo I., Inoue D., Mitsui T. et al. (2003) Deletion of Vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology*, 144: 5138–5144.

47. Bischoff-Ferrari H.A., Borchers M., Gudat F. et al. (2004) Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J. Bone Miner. Res.*, 19: 265–269.

48. Bischoff H.A., Stahelin H.B., Urscheler N. et al. (1999) Muscle strength in the elderly: its relation to Vitamin D metabolites. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 80: 54–58.

49. Dukas L., Schacht E., Bischoff H.A. (2005) Better functional mobility in community-dwelling elderly is related to D hormone serum levels and to a daily calcium intake. *J. Nutr. Health Aging*, 9: 347–351.
50. Sorensen O.H., Lund B., Saltin B. et al. (1979) Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1-alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin. Sci.*, 56: 157–161.
51. Verhaar H.J.J., Samson M.M., Jansen P.A.F. et al. (2000) Muscle strength, functional mobility and Vitamin D in older women. *Aging. Clin. Exp. Res.*, 12: 455–460.
52. Gallagher J.C., Fowler S.E., Detter J.R. et al. (2001) Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86: 3618–3628.
53. Frediani B., Allegri A., Bisogno S. et al. (1998) Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Two years of continuous treatment. *Clin. Drug. Invest.*, 15: 235–244.
54. Kataxaki E., Koulouris G., Marketos G. et al. (2004) Combined treatment of alendronate plus alfacalcidol (One-Alpha® LEO Pharma©) on bone mass in postmenopausal osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, 74: S87–S88.
55. Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E. et al. (2007) Superiority of a 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). *Rheumatol. Int.*, 27: 425–439.
56. Ones K., Schacht E., Dukas L. et al. (2007) Effects of combined treatment with alendronate and alfacalcidol on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: a two-years randomized, multiarm, controlled trial. *Int. J. Epidemiol.*, 4(1).
57. Malavolta N., Zanardi M., Veronesi M. et al. (1999) Calcitriol and alendronate combination treatment in menopausal women with low bone mass. *Int. J. Tissue React.*, 21: 51–59.
58. Masud T., Mulcahy B., Thompson A.V. et al. (1998) Effects of cyclical etidronate combined with calcitriol versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Ann. Rheum. Dis.*, 57: 346–349.
59. Iwamoto J., Takeda T., Ichimura S. et al. (2003) Effects of cyclical etidronate with alfacalcidol on lumbar bone mineral density, bone resorption, and back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *J. Orthop. Sci.*, 8: 532–537.
60. Shiota E., Tsuchiya K., Yamaoka K. et al. (2001) Effect of intermittent cyclical treatment with etidronate disodium (HEBP) and calcium plus alfacalcidol in postmenopausal osteoporosis. *J. Orthop. Sci.*, 6: 133–136.
61. Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J. et al.; for the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group (1995) Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 333: 1437–1443.
62. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al.; Ensrud K.E. for the Fracture Intervention Trial Research Group (1996) Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 348: 1535–1541.
63. Papadimitropoulos E., Wells G., Shea B. et al. (2002) The Osteoporosis Methodology Group, and the Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analysis of the efficacy of Vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr. Rev.*, 23: 560–569.
64. Cranney A., Guyatt G., Griffith L. et al. (2002) The Osteoporosis Methodology Group, and the Osteoporosis Research Advisory Group. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Rev.*, 23: 570–578.
65. Greiwe J.S., Cheng B., Rubin D.C. (2001) Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor α in frail elderly humans. *FASEB J.*, 15: 475–482.
66. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al.; for the Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group (1998) Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 339: 292–299.
67. Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D. et al. (2001) Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial (Osteoporosis and Bone). *Arthritis Rheum.*, 44: 202–211.
68. Reginster J.Y., Kuntz D., Verdict W. et al. (1999) Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 9: 75–81.
69. Lakatos P., Nagy Z., Kiss L. et al. (2000) Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. *Z. Rheumatol.*, 59: 48–52.
70. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. (2004) Superiority of alfacalcidol over plain Vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol. Int.*, 24: 63–70.
71. de Nijs R.N.J., Jacobs J.W.G., Algra A. et al. (2004) Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active Vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int.*, 15: 589–602.
72. Shane E., Adesio V., Nemerow P.B. et al. (2004) Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 350: 767–776.
73. Ebert R., Jovanovic M., Ulmer M. et al. (2004) Downregulation by nuclear factor κ B of human 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase promoter. *Mol. Endocrinol.*, 18: 2440–2450.
74. Oelzner P., Muller A., Deschner F. et al. (1998) Relationship between disease activity and serum levels of Vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif. Tissue Int.*, 62: 193–198.
75. Shane E., Rodino M.A., McMahon D.J. et al. (1998) Prevention of bone loss after heart transplantation with antiresorptive therapy: A pilot study. *J. Heart. Lung. Transplant.*, 17: 1089–1096.
76. Godschalk M., Levy R.J., Downs R.W. (1992) Glucocorticoids decrease Vitamin D receptor numbers and gene expression in human osteosarcoma cells. *J. Bone Miner. Res.*, 7: 21–27.
77. Wiese R.J., Uhland-Smith A., Ross T.K. et al. (1992) Up-regulation of the Vitamin D receptor in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3 results from ligand-induced stabilization. *J. Biol. Chem.*, 267: 20082–20086.
78. Mathieu C., Adorini L. (2002) The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol. Med.*, 8: 174–179.
79. Lempert U.G., Minne H.W., Albrecht B. et al. (1989) 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the decrease of bone mineral appositional rate in rats with inflammation-mediated osteopenia (IMO). *Bone Miner.*, 7: 149–158.
80. Briffa N.K., Keogh A.M., Sambrook P.N. (2003) Reduction of immunosuppressant therapy requirement in heart transplantation by calcitriol. *Transplantation*, 75: 2133–2134.
81. Frediani B., Allegri A., Storri L. et al. (1999) Alendronate plus calcitriol: a combined treatment in corticosteroid induced osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 9: S10–S11.
82. Giannini S., D'Angelo A., Carraro G. et al. (2001) Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J. Bone Miner. Res.*, 16: 2111–2117.
83. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C. et al. (2004) Effect of Vitamin D on falls. A meta-analysis. *JAMA*, 291: 1999–2006.
84. Miya K., Morimoto S., Fukuo K. et al. (1991) Cognitive function and calcium related factors in elderly female subjects. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 28: 34–39.
85. Latham N.K., Anderson C.S., Lee A. et al. (2003) A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and Vitamin D in frail older people: The frailty interventions trial in elderly subjects (FITNESS). *J. Am. Geriatr. Soc.*, 51: 291–299.
86. Smith H., Anderson F., Raphael H. et al. (2004) Effect of annual intramuscular Vitamin D supplementation on fracture risk: population-based, randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int.*, 15: S8.
87. Porthouse J., Cockayne S., King C. et al. (2005) Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (Vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ*, 330: 1003–1006.
88. The RECORD Trial Group (2005) Oral Vitamin D₃ and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or Vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 365: 1621–1628.
89. van Etten E., Branisteanu D.D., Overbergh L. et al. (2003) Combination of a 1,25-dihydroxyvitamin D3 analog and a bisphosphonate prevents experimental autoimmune encephalomyelitis and preserves bone. *Bone*, 32: 397–404.