

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ КАЛЬЦИЕМ С ВЫСОКИМИ И СРЕДНИМИ ДОЗАМИ ВИТАМИНА D₃ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

А.В. ДРЕВАЛЬ¹, Л.А. МАРЧЕНКОВА¹, И.В. КРЮКОВА¹, Р.С. ТИШЕНИНА¹, Н.В. БАЛАШОВА¹, Д.М. ПОРТНОЙ¹, Н.М. МЫЛОВ², М.П. РУБИН³

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва,

²Центральная клиническая больница РАН, г. Москва,

³Городская клиническая больница № 23 им. Медсантруд, г. Москва

Проведено исследование эффективности средних (400 МЕ/сут.) и высоких (800 МЕ/сут.) дозировок витамина D в сочетании с кальцием (1000 мг/сут.) для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе с остеопеническим синдромом. В исследование включили 30 женщин в возрасте 45–70 лет с остеопенией L₂–L₄, из которых были сформированы 3 исследуемые группы по 10 человек: 1 — группа лечения препаратом Кальций-Д₃ Никомед форте, 2 — группа лечения препаратом Кальций-Д₃ Никомед и 3 — группа сравнения.

На фоне терапии препаратом Кальций-Д₃ Никомед форте повысились МПК в позвоночнике (p<0,05) и трохантере (p<0,01), а при лечении препаратом Кальций-Д₃ Никомед показатели МПК во всех отделах скелета практически не изменились. В то же время в группе сравнения отмечалась достоверная потеря МПК в позвоночнике (p<0,05), области Варда (p<0,05), трохантере (p<0,05) и проксимальном отделе бедра в целом (p<0,001). На фоне терапии обоими препаратами нормализовался исходно повышенный уровень ПТГ, хотя изменений уровня кальциемии при этом не отмечалось. Одновременно в группе сравнения снизились уровень общего кальция сыворотки крови (p<0,05) и экскреция кальция в суточной моче, увеличилась концентрация неорганического фосфора (p<0,05), и, как следствие, повысился уровень ПТГ (p<0,05). Также в группах лечения наблюдались достоверное уменьшение активности щелочной фосфатазы (p<0,05) и стабильные показатели остеокальцина, в то время как в группе сравнения уровни этих показателей существенно возросли (p<0,05 через 6 месяцев и p<0,05 через 12 месяцев).

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали высокую эффективность средних и высоких дозировок витамина D в сочетании с кальцием при профилактике постменопаузального остеопороза, однако высокие дозы витамина D оказывают более существенный эффект на МПК.



В решении проблемы остеопороза, как одной из глобальных задач современного здравоохранения, ключевое значение имеет профилактика. Своевременное внедрение профилактических мероприятий позволяет предотвратить избыточную потерю костной массы в группах риска и, как следствие, снизить риск переломов в популяции пожилых людей, материальные затраты государства на их лечение и ассоциирующуюся с ними инвалидизацию и летальность [1, 2, 4].

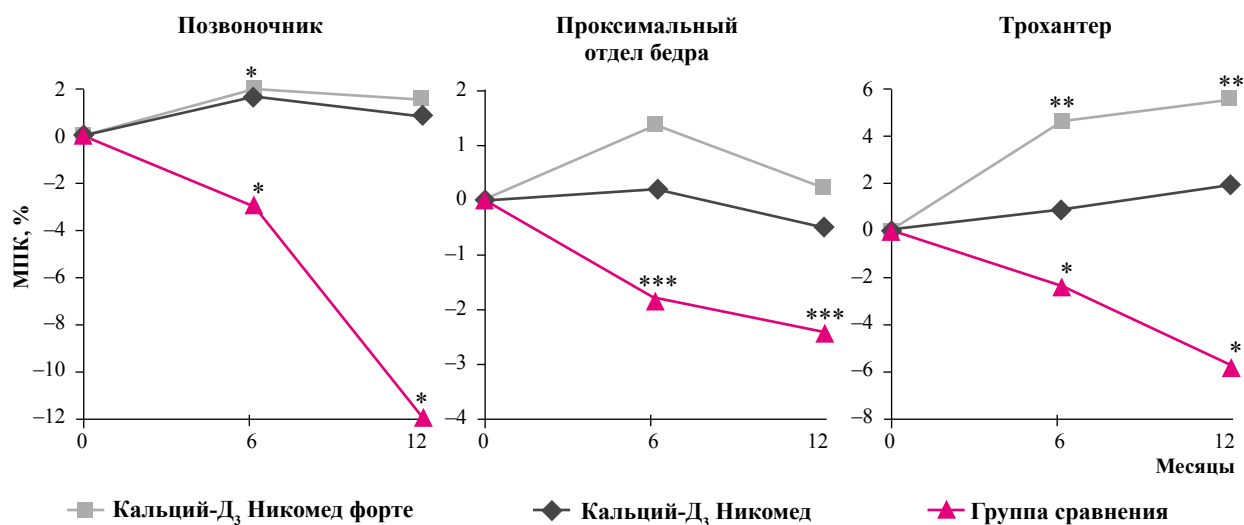
Среди методов медикаментозной профилактики остеопороза наиболее безопасной, дешевой с позиций эффективной стоимости и подходящей для широкого применения считается терапия солями кальция и/или витамином D. При этом сочетанное назначение кальция и витамина D более эффективно повышает МПК и снижает риск переломов, чем изолированное применение солей кальция [16]. Витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция и нормального костного метаболизма. Синтез витамина D в организме осуществляется преимущественно под влиянием ультрафиолетовых лучей и поэтому значительно зависит от уровня инсоляции (широты расположения региона, продолжительности дня, времени года, погодных условий, площади кожного покрова, не прикрытого кожей и т. д.) [1]. В средней полосе и северных регионах России большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, а в период с октября по март синтез витамина D практически полностью отсутствует [1]. По данным Н.В. Торопцовой с соавт. (2005), в Московском регионе только 3% женщин в постменопаузе имеют нормальные показатели уровня витамина D в сыворотке крови, причем в период с января по апрель концентрация витамина D в сыворотке достоверно ниже, чем в сентябре — октябре [6]. Естественный дефицит витамина D у женщин в постменопаузе усугубляет снижение уровня 1,25(OH)₂D в связи

с физиологическим процессом старения, за счет ослабления функции почек, уменьшения времени пребывания на солнце и снижения способности кожи синтезировать витамин D [1]. Таким образом, широкое использование сочетанной терапии кальцием и витамином D для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе, проживающих в средней полосе и северных регионах, является необходимым и патогенетически обоснованным.

Несмотря на большое количество публикаций по этой проблеме, до сих пор не существует единого мнения относительно оптимальных профилактических доз витамина D, и в постменопаузе назначаются как средние (400 МЕ/сут.), так и высокие дозы (800 МЕ/сут.). Из комбинированных препаратов кальция и витамина D в Европе, и, в частности, в нашей стране, наиболее широко применяются Кальций-Д₃ Никомед (суточная дозировка витамина D — 400 МЕ) и Кальций-Д₃ Никомед форте (суточная дозировка витамина D — 800 МЕ). Таким образом, целью нашего исследования было изучение эффективности препаратов Кальций-Д₃ Никомед и Кальций-Д₃ Никомед форте, то есть сочетанной терапии кальцием со средними и высокими суточными дозами витамина D, для профилактики системного остеопороза у женщин в постменопаузе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемую выборку сформировали из женщин в возрасте 45–70 лет, находящихся не менее двух лет в периоде физиологической менопаузы и имеющих остеопенический синдром (Т-критерий L₂–L₄ от –1,1 до –2,5). Для исключения противопоказаний к назначению комбинированных препаратов кальция и витамина D на этапе скрининга у всех больных был собран анамнез перенесенных заболеваний и проведено биохимическое обследование, включавшее определение в сыворотке крови уровня общего и



* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем.

Рис. 1. Динамика МПК (в % от исходных значений) в отделах скелета с наиболее значимыми изменениями

ионизированного кальция, паратиреоидного гормона, а также общего белка и белковых фракций. Критериями исключения являлись гиперкальциемия, гиперкальциурия, первичный гиперпаратиреоз, мочекаменная болезнь, наличие заболеваний или прием лекарственных препаратов, приводящих к потере костной ткани и формированию вторичного остеопороза, применение в течение последних 12 месяцев терапии, воздействующей на метаболизм костной ткани, онкологическая или другая тяжелая патология, которая могла бы повлиять на результаты исследования.

В исследование были включены 30 женщин, из которых методом случайного распределения были сформированы 3 группы по 10 человек, статистически идентичные по возрасту, продолжительности периода постменопаузы, индексу массы тела и выраженности остеопенического синдрома позвоночника (табл. 1). Женщинам первой группы на 12 месяцев был назначен препарат Кальций-Д₃ Никомед форте (500 мг Ca^{2+} и 400 МЕ витамина Д₃ в одной таблетке) по 1 таблетке 2 раза в день, пациенткам второй группы — Кальций-Д₃ Никомед (500 мг Ca^{2+} и 200 МЕ витамина Д₃ в одной таблетке) по той же схеме. Женщины группы сравнения в течение всего периода наблюдения (12 месяцев) не получали каких-либо препаратов, воздействующих на метаболизм костной ткани. Исследование полностью завершили все больные.

Эффективность лечения препаратами Кальций-Д₃ Никомед и Кальций-Д₃ Никомед форте оценивали по динамике МПК позвоночника, проксимального отдела бедра и предплечья и биохимических показателей кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма. Весь перечисленный спектр обследований проводили исходно и на фоне лечения через 6 и 12 месяцев. Поскольку ни у кого из больных не было обнаружено компрессионных деформаций позвонков и связанных с ними болей в спине, мы не изучали влияние исследуемой терапии на выраженность болевого синдрома и качество жизни.

Исследование МПК проводили на денситометрах Prodigy Vision «Lunar» (США) (в поясничном отделе позвоночника (L_2-L_4), проксимальном отделе бедра в целом (total), шейке бедра, треугольнике Варда и трохантере) и DTX-200 «Osteometer» (Дания) (в дистальном отделе предплечья).

Уровень в сыворотке крови общего (норма 2,1—2,55 ммоль/л) и ионизированного кальция (норма 1,08—1,31 ммоль/л), неорганического фосфора (норма 0,81—1,62 ммоль/л) и активность общей щелочной фосфатазы (норма 39—117 ед/л), а также экскрецию кальция в утренней порции мочи по отношению к экскреции креатинина (норма 0,018—0,426) и концентрацию кальция в суточной моче (норма 1,25—3,75 ммоль/сут.) исследовали на автоматическом анализаторе «Hitachi 911» (Япония) с помощью наборов «F. Hoffman-La Roche» (Франция). Уровень иммунореактивного паратиреоидного гормона (ПТГ, норма 11—62 пмоль/л) и остеокальцина (норма 12,9—55,9 нг/мл) в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом на установке «Наркотест» (Россия) с помощью наборов «Cisbio» (Франция).

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы Microsoft Statistica 6.0 с использованием методов вариационной статистики. Все средние значения в группах приведены в виде $M \pm \sigma$. Статистически значимыми считались различия показателей при критерии достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала терапии показатели МПК в группах в большинстве исследуемых областей соответствовали остеопении по критериям ВОЗ, кроме проксимального отдела бедра, трохантера и дистального отдела предплечья в группе сравнения, где значения МПК были нормальными. У больных, которым был назначен Кальций-Д₃ Никомед, МПК проксимального отдела бедра, шейки бедра и дистального отдела предплечья была исходно ниже, чем в контроле, других достоверных различий в показателях МПК между группами выявлено не было (табл. 1).

В динамике на фоне лечения препаратом Кальций-Д₃ Никомед форте наблюдалось достоверное повышение МПК в позвоночнике (на 1,9% через 6 месяцев, $p < 0,05$) и трохантере (на 4,6% через 6 месяцев, $p < 0,01$ и на 5,5% через 12 месяцев, $p < 0,01$), а в остальных отделах минеральная насыщенность костной ткани оставалась стабильной (рис. 1, табл. 2). У больных, принимавших Кальций-Д₃ Никомед, к концу периода лечения МПК осталась на уровне исходных значений. В то же время в группе сравнения отмечалась

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристики		Группы лечения		Группа сравнения
		1 группа Кальций-Д ₃ Никомед форте	2 группа Кальций-Д ₃ Никомед	
Количество больных		10	10	10
Возраст, годы		62,1±7,14	62,3±7,10	58,4±6,64
Длительность менопаузы, годы		12,5±5,56	15,1±8,09	10,2±7,98
Индекс массы тела, кг/м ²		26,9±3,04	26,5±3,82	29,9±4,74
МПК, Т-критерий (СО)	L ₂ —L ₄	-1,90±0,49	-1,83±0,52	-1,52±0,61
	Проксимальный отдел бедра	-1,16±1,02	-1,22±0,48**	-0,45±0,65
	Шейка бедра	-1,54±0,82	-1,66±0,46*	-1,10±0,63
	Область Варда	-1,85±0,86	-2,10±0,51	-1,56±0,72
	Трохантер	-1,62±1,49	-1,21±0,83	-0,77±1,03
	Дистальный отдел предплечья	-1,33±1,25	-1,99±1,19**	-0,43±0,85

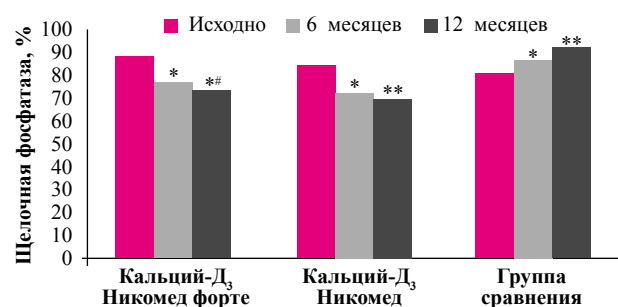
*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с контролем.

Таблица 2

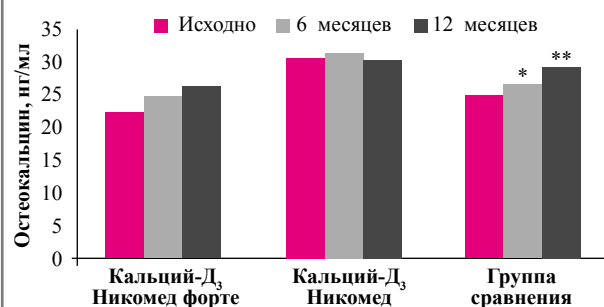
Динамика МПК (г/см²) в исследуемых группах

Область исследования	Период обследования	Группы лечения		Группа сравнения
		1 группа Кальций-Д ₃ Никомед форте	2 группа Кальций-Д ₃ Никомед	
L ₂ —L ₄	исходно	0,969±0,06	0,981±0,06	1,005±0,07
	6 мес.	0,987±0,05*	1,000±0,09	0,976±0,07*
	12 мес.	0,985±0,07	0,990±0,09	0,885±0,07*
Проксимальный отдел бедра	исходно	0,862±0,12	0,855±0,06 [#]	0,945±0,07
	6 мес.	0,874±0,12	0,857±0,06 [#]	0,928±0,07***
	12 мес.	0,864±0,12	0,851±0,06 [#]	0,922±0,07***
Шейка бедра	исходно	0,825±0,10	0,802±0,06 [#]	0,874±0,08
	6 мес.	0,825±0,09	0,800±0,06 [#]	0,879±0,08
	12 мес.	0,819±0,09	0,797±0,06 [#]	0,872±0,08 ^А
Область Варда	исходно	0,668±0,11	0,638±0,07	0,688±0,06
	6 мес.	0,645±0,10	0,631±0,08	0,672±0,05*
	12 мес.	0,649±0,12	0,617±0,08	0,666±0,07
Трохантер	исходно	0,654±0,15	0,685±0,10	0,745±0,08
	6 мес.	0,684±0,15**	0,691±0,10	0,727±0,07*
	12 мес.	0,690±0,15**	0,697±0,09	0,702±0,07*
Дистальный отдел предплечья	исходно	0,417±0,07	0,377±0,07 [#]	0,465±0,05
	6 мес.	0,414±0,08	0,378±0,07 [#]	0,463±0,05
	12 мес.	0,421±0,08	0,375±0,07 [#]	0,459±0,05

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным уровнем.

^Аp<0,01 по сравнению с 6 мес. лечения.[#]p<0,05, [#]p<0,01 по сравнению с контролем.

*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с исходным уровнем.

[#]p<0,05 по сравнению с контролем.Рис. 2.
Динамика активности щелочной фосфатазы

*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с исходным уровнем.

Рис. 3.
Динамика уровня остеокальцина в исследуемых группах

Таблица 3

Изменения показателей кальций-фосфорного гомеостаза

Показатели	Период обследования	Группы лечения		Группа сравнения
		1 группа Кальций-Д ₃ Никомед форте	2 группа Кальций-Д ₃ Никомед	
Кальций общий в сыворотке, ммоль/л	исходно	2,27±0,09	2,32±0,11	2,31±0,09
	6 мес.	2,35±0,12	2,36±0,14	2,29±0,13
	12 мес.	2,28±0,09	2,27±0,13	2,25±0,12*
Кальций ионизированный в сыворотке, ммоль/л	исходно	1,23±0,04	1,23±0,02	1,22±0,03
	6 мес.	1,22±0,04	1,25±0,03	1,22±0,05
	12 мес.	1,23±0,04	1,23±0,05	1,19±0,05
Фосфор неорганический в сыворотке, ммоль/л	исходно	1,18±0,16	1,24±0,16	1,19±0,12
	6 мес.	1,21±0,17	1,20±0,14	1,32±0,16*
	12 мес.	1,21±0,13	1,14±0,20 #	1,36±1,20*
ПТГ, пг/мл	исходно	69,3±13,0	78,9±10,3	46,9±14,8
	6 мес.	50,6±25,6*	58,2±24,5*	53,8±15,5**
	12 мес.	42,3±18,7***	46,0±28,8*	55,1±12,4**
Экскреция кальция в суточной моче, моль/сут.	исходно	2,51±1,15 #	3,40±1,37	4,32±2,46
	6 мес.	4,00±2,46*	3,87±1,55	3,31±1,80*
	12 мес.	3,00±1,83	3,10±1,74	2,96±1,53*
Кальций/креатинин мочи	исходно	0,02±0,02	0,03±0,01	0,03±0,02
	6 мес.	0,04±0,03	0,05±0,04	0,05±0,04
	12 мес.	0,16±0,31	0,05±0,04	0,04±0,04

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ по сравнению с исходным уровнем.

$p<0,05$ по сравнению с контролем.

значительная потеря МПК в позвоночнике (на 2,9% через 6 месяцев и на 11,9% через 12 месяцев, $p<0,05$) и проксимальном отделе бедра (на 1,8% через 6 месяцев и на 2,4% через 12 месяцев, $p<0,001$), в частности, в шейке бедра (на 0,8% через 12 месяцев, $p<0,01$ по сравнению с шестым месяцем наблюдения), трохантере (на 2,4% через 6 месяцев и на 5,8% через 12 месяцев, $p<0,05$) и области Варда (на 2,3% через 6 месяцев, $p<0,05$) (см. рис. 1, табл. 2).

Все изучаемые биохимические параметры перед началом терапии были в пределах нормы, кроме уровня ПТГ, который исходно был повышен у женщин в обеих группах лечения (табл. 3).

Динамическое исследование биохимических показателей кальциевого гомеостаза выявило повышение через 6 месяцев в 1 группе суточной экскреции кальция с мочой ($p<0,05$) и снижение во 2 группе через 12 месяцев уровня неорганического фосфора в сыворотке ($p<0,05$ в сравнении с контролем) (табл. 3). Несмотря на отсутствие существенной динамики кальциемии, на фоне терапии обоими препаратами наблюдалось также значительное уменьшение уровня ПТГ в плазме: уже через 6 месяцев лечения концентрация ПТГ вернулась в рамки нормальных значений, а через 12 месяцев — понизилась по сравнению с исходным уровнем на 38,9% в 1 группе ($p<0,05$) и на 41,7% во 2 группе ($p<0,001$). В то же время у пациенток контрольной группы отмечалось снижение уровня общего кальция сыворотки ($p<0,05$ через 12 месяцев), увеличение концентрации неорганического фосфора, снижение экскреции кальция в суточной моче и возрастание уровня ПТГ ($p<0,05$ через 6 и 12 месяцев) (табл. 3).

При оценке динамики биохимических маркеров костного ремоделирования в обеих группах лечения наблюдались достоверное уменьшение активности щелочной фосфатазы через 6 и 12 месяцев терапии ($p<0,05$, рис. 2) и стабильные показатели уровня остеокальцина (рис. 3). При этом в группе сравнения в течение периода наблюдения значения щелочной фосфатазы и остеокальцина в сыворотке существенно повысились ($p<0,05$ через 6 и 12 месяцев рис. 2, 3).

Переносимость обоих препаратов была хорошей, каких-либо побочных явлений, включая гипокальциемию, за все время лечения выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Годичное наблюдение женщин в группе сравнения выявило нарастание дефицита кальция, вызвавшего повышение уровня ПТГ, и увеличение уровня маркеров костного ремоделирования — остеокальцина и щелочной фосфатазы, что в итоге привело к значительным костным потерям (почти на 12% в поясничном отделе позвоночника и на 2,4% в проксимальном отделе бедра). Таким образом, полученные данные указывают на необходимость обязательного назначения профилактического лечения женщинам с остеопеническим синдромом в постменопаузе для предотвращения развития системного остеопороза.

Результаты применения препаратов Кальций-Д₃ Никомед и Кальций-Д₃ Никомед форте выявили их высокую эффективность в предотвращении костных потерь в позвоночнике и бедре, а также в нормализации кальциевого гомеостаза и скорости костного обмена у женщин с постменопаузальной остеопенией. В зарубежных и российских работах были получены аналогичные данные о повышении МПК осевого и периферического скелета, коррекции вторичного гиперпаратиреоидизма и снижении уровня биохимических маркеров костного метаболизма на фоне комбинированной терапии кальцием и витамином D в суточных дозах от 400 до 800 МЕ [3, 9, 11, 12].

Увеличение экскреции кальция в суточной моче при лечении препаратом Кальций-Д₃ Никомед форте, указывающее на повышение объема всасывания кальция в ЖКТ [17], и нормализация уровня ПТГ свидетельствуют об устранении кальциевого дефицита при лечении препаратами Кальций-Д₃ Никомед и Кальций-Д₃ Никомед форте. По данным многих авторов, назначение комбинированной терапии кальцием и витамином D приводит к снижению уровня биохимических маркеров костной резорбции [3, 15]. В нашем исследовании не было предусмотрено их исследование, однако о замедлении остеокластической

активности можно косвенно судить по уменьшению в сыворотке концентрации ПТГ в обеих группах лечения и неорганического фосфора (в сравнении с контролем) на фоне терапии препаратом Кальций-Д₃ Никомед. Понижение активности щелочной фосфатазы, наблюдавшееся и в других исследованиях при лечении кальцием и витамином D [10], также свидетельствует о замедлении скорости костного обмена в целом.

Полученные данные показывают, что назначение препарата Кальций-Д₃ Никомед форте, содержащего высокие дозы витамина D (800 МЕ/сут. в двух таблетках), оказывает более мощный эффект на МПК по сравнению со средними дозами витамина D и не только замедляет потерю костной массы, но и достоверно повышает МПК позвоночника и бедренной кости (трохантер). Кроме того, величина суточной дозы витамина D играет существенную роль в снижении риска переломов. По данным крупных зарубежных исследований, использование витамина D₃ в дозе 800 МЕ в сочетании с солями кальция позволяет снизить риск переломов позвонков на 23—35% [14], шейки бедра — на 29—43% [9, 13] и периферических переломов — на 24—32% [9, 11]. Столь высокая эффективность препаратов кальция и витамина D наблюдается у пожилых людей с выраженным дефицитом витамина D [3, 5, 7] и не обнаруживается при нормальном уровне 25(ОН) D в организме, например, у афро-американок [8]. Поэтому широкое применение комплексной терапии кальцием и витамином D, особенно в дозировке 800 МЕ (Кальций-Д₃ Никомед форте) у женщин в постменопаузе, проживающих в средней полосе и северных районах России, с выраженным дефицитом витамина D [6, 7], может значительно снизить риск переломов и ассоциирующиеся с ними медико-социальные и экономические потери.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные указывают на необходимость обязательного назначения профилактического лечения женщинам с остеопеническим синдромом в постменопаузе для предотвращения развития системного остеопороза. Применение с этой целью препаратов Кальций-Д₃ Никомед и Кальций-Д₃ Никомед форте позволяет остановить потерю МПК позвоночника и бедренной кости, нормализовать кальциевый гомеостаз и снизить скорость костного ремоделирования. Применение высоких доз витамина D (800 МЕ/сут.) оказывает более выраженный эффект на повышение МПК, чем средние дозы (400 МЕ/сут.).

SUMMARY

The aim of this study was to assess the effectiveness of the combined treatment with calcium and middle (400 mg daily) or high doses (800 mg daily) of vitamin D for prevention of osteoporosis in postmenopausal women with osteopenia in spine. Thirty patients, 45—70 years old, were divided into 3 equal groups: the women in the group 1 were treated with vitamin D₃ 400 IU and calcium 1000 mg daily; the women in the group 2 received vitamin D₃ 800 IU and calcium 1000 mg daily; the patients from the group 3 did not receive any supplementation - the control group.

A significant increase in BMD was found at lumbar spine (+1.9% after 6 months, $p < 0.05$) and trochanter (+4.6% after 6 months and +5.5% after 12 months, $p < 0.01$) in the group 1. BMD did not significantly change in all regions of the skeleton in the group 2. However, there was a significant decrease vs. baseline in BMD at lumbar spine ($p < 0.05$), Ward's triangle ($p < 0.05$), trochanter ($p < 0.05$) and total femur ($p < 0.001$) in control group. We found a significant decrease of PTH, serum phosphorus and alkaline phosphatase in both treated groups, and there was a significant increase of PTH, alkaline phosphatase and osteocalcin

and a decrease in serum calcium and daily calcium excretion in the control group.

These results demonstrate that combine therapy with calcium and middle or high doses of vitamin D is effective for the prevention of postmenopausal osteoporosis. Moreover, the consumption of the higher doses of vitamin D (800IU) increases BMD at spine and femur in postmenopausal women with osteopenia.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение» // Под редакцией Беневоленской Л.И., Лесняк О.М. М. Изд-во ГЭОТАР — Медиа, 2005. 175 с.
2. Древалъ А.В., Марченкова Л.А., Крюкова И.В. Частота переломов бедра и предплечья и затраты на их лечение в Московской области // Остеопороз и остеопатии. 2005; 2:8—13.
3. Крыжова Н.С., Рожинская Л.Я. Влияние статинов в сравнении с кальцием и витамином D на показатели костного метаболизма и минеральную плотность костной ткани (МПК) у женщин с остеопенией в постменопаузе // Остеопороз и остеопатии. 2005; 2:37—43.
4. Лесняк Ю.Ф. Анализ затрат при профилактике перелома проксимального отдела бедра, ассоциированного с остеопорозом // Остеопороз и остеопатии. 2003; 3:2—5.
5. Насонов Е.Л. Дефицит кальция и витамина D: новые факты и гипотезы (Обзор литературы) // Остеопороз и остеопатии. 1998; 3:42—47.
6. Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К. и др. Применение кальция и витамина D для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе // Остеопороз и остеопатии. 2001; 1:29—33.
7. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Уровень витамина D в сыворотке крови у женщин в постменопаузе // Сборник тезисов 2-го Российского конгресса по остеопорозу, 29 сентября — 1 октября 2005 г., Ярославль. С. 97—98.
8. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Первичная профилактика остеопороза: влияние препаратов кальция на показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у постменопаузальных женщин // Сборник тезисов 2-го Российского конгресса по остеопорозу, 29 сентября — 1 октября 2005 г., Ярославль. С. 98.
9. Aloia J.F., Talwar S.A. et al. A randomized control trial of vitamin D₃ supplementation in African American women // Arch Intern Med, 2005, 165(14): 1618—23.
10. Chapuy M. C., Ariot M.E. et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women // Brit. Med J. 1994. V 308. P. 1081—1082.
11. Chapuy M.C., Chapuy P. Biochemical effects of calcium and vitamin D supplementation in elderly institutionalized, vitamin D-deficient patients // Revur du Rhumatisme (Eng. Ed.), 1996, 135—9.
12. Dawson-Hughes B., Harris S.S. et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age and older // N. Engl. Med J. 1997. V 337. P. 670—676.
13. Gillespie W.J., Avenell A. et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review) // Cochrane Library, Issue 1, 2004.
14. Lips P., Wilco C. et al. Vitamin D supplementation and fractures incidence in elderly persons // Ann Intern Med 1996, 124:400—406.
15. Recker R., Henders S. et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spinal fractures in elderly women // J Bone Min Res, 1996;11(12):1961—6.
16. Scopacasa F., Horowitz M. et al. Calcium supplementation suppresses bone resorption in early postmenopausal women // Clinical Investigations 1998, 68:8 — 12.
17. Shea B., Wells G. et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women (Cochrane Review) // Cochrane Library, Issue 1, 2004.
18. Nordin B.E.C. et al. Calcium, phosphate and magnesium metabolism. Edinburgh, 1976. P. 469—500.