

# ГИПОФОСФАТАЗИЯ У ВЗРОСЛЫХ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.С. РОДИОНОВА<sup>1\*</sup>, Е.Ю. ЗАХАРОВА<sup>2</sup>, Ю.В. БУКЛЕМИШЕВ<sup>3</sup>, У.Р. ХАКИМОВ<sup>4</sup>, С.В. ЛАПКИНА<sup>5</sup>

<sup>1</sup> д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического центра остеопороза ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ, Москва;

<sup>2</sup> д.м.н., профессор, Медико-генетический научный центр, Москва;

<sup>3</sup> научный сотрудник научно-клинического центра Остеопороза ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ;

<sup>4</sup> аспирант научно-клинического центра остеопороза ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ;

<sup>5</sup> врач-рентгенолог ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ.

**Гипофосфатазия** — генетическое заболевание, которое характеризуется снижением уровня щелочной фосфатазы. Невыразительная клиническая картина заболевания у взрослых нередко затрудняет диагностику. Приведены два наблюдения: в одном случае больную длительно лечили альфакальцитолом и препаратами кальция по поводу ошибочного диагноза — постменопаузальный остеопороз, осложненный переломом тела позвонка, — хотя при обращении у пациентки отмечалось типичное для гипофосфатазии снижение уровня щелочной фосфатазы. В другом случае у пациента с диагнозом асептический некроз головки бедренной кости при обследовании на выявление отклонений метаболизма костной ткани (при асептическом некрозе возможны такие нарушения, и они требуют коррекции в до и в послеоперационном периоде) выявлено резкое снижение уровня щелочной фосфатазы. В обоих случаях диагноз подтвержден при генетическом исследовании. Для пациента с асептическим некрозом подтверждение диагноза является основанием для проведения в послеоперационном периоде лечения асфатазой альфа, что позволит сохранить стабильность эндопротеза.

**Ключевые слова:** гипофосфатазия щелочная фосфатаза, тканеспецифическая щелочная фосфатаза, метаболические остеопатии, остеопороз, остеомаляция.



Гипофосфатазия (ГФФ) — редкая генетическая патология, обусловленная мутациями в гене тканеспецифической щелочной фосфатазы, характеризуется снижением ее продукции. В зависимости от возраста появления симптомов различают перинатальную, инфантильную, детскую и взрослую форму заболевания (1). Щелочная фосфатаза (ЩФ), представляет собой семейство изоферментов, кодируемых разными генами. Один из них *TNSALP*, кодирует изофермент ЩФ, экспрессирующийся во всех тканях, но наиболее активно — в печени, костях и почках. Ген *TNSALP* располагается на коротком плече хромосомы (1p36.1-34) и состоит из 12 экзонов, занимающих 50 000 нуклеотидов (2,3). Заболевание наследуется как по аутосомно-доминантному (возможно более легкое течение), так и аутосомно-рецессивному типу, более тяжелое клиническое проявление (4). Аутосомно-рецессивный тип наследования включает гетерозиготное приобретение двух различных аллелей *TNSALP* (5). К настоящему времени с ГФФ связывают 267 различных мутаций и 16 полиморфизмов гена *TNSALP* (6). Правда, большинство (74,5 %) мутаций относится к миссенс-мутациям, причем чаще это прилежные мутации, когда свойства кодируемых белков не изменяются и клиника практически отсутствует (1).

Тканеспецифическая щелочная фосфатаза (ТЩФ) играет важную роль в минерализации костной ткани, так как является ферментом, который расщепляет несколько фосфорилированных соединений, в т. ч. неорганический пирофосфат (НПФ), пиридоксаль-5'-фосфат (ПДФ) и фосфотаноломин (ФЭА). При недостатке щелочной фосфатазы эти 3 соединения накапливаются в тканях, вызывая нарушения минерализации костей, зубов (1). Основная роль в подавлении минерализации отводится накоплению НПФ, который ингибирует формирование кристалла гидроксиапатита. Известно, что минерализация остеоида проходит в 2 этапа: сначала кальций и фосфор накапливаются в связанных с мембраной остеоцита оргanelлах (мембранных везикулах), которые затем разрываются и содержимое везикул попадает в костный матрикс, где происходит дальнейшее формирование кристалла гидроксиапатита (ГА). При ГФФ избыточное содержание неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5-фосфата и фосфотаноломина поглощается аморфным фосфатом кальция, что предотвращает как формирование новых кристаллов ГА, так и на рост уже имеющихся кристаллов ГА. Нарушается и процесс отложения ГА в остеоид. Именно накопление остеоида и выявляется при гистологическом и гистоморфометрическом исследовании. Биопсия кости позволяет выявить изменения до рентгенологической стадии

заболевания (7). При гистоморфометрии биопсийного материала отмечаются такие изменения, как: увеличение числа трабекул (Tb/N), достоверное снижение сепарации трабекул (Tb/SP), достоверное увеличение объема остеоида (OS/BV) и поверхности остеоида (OS/BS), увеличение числа ОБ, но при этом число ОК остается в пределах нормы. Отмечая превалирование неминерализованного остеоида над минерализованным и проведя сравнительное исследование со здоровыми лицами, F. Varvencik с соавт (8) выявили, что при ГФФ в большей степени нарушается инициация минерализации, чем ее продолжение. Интересно отметить, что механизм нарушения минерализации при гипофосфатазии был уточнен только после доказательства связи повышения уровня НПФ в плазме и моче с недостаточной активностью ТЩФ.

У взрослых симптомы ГФФ чаще выявляются в среднем возрасте, несмотря на то, что пациенты были здоровы в молодости. Некоторые из них указывают на перенесенный в детстве рахит, иногда преждевременную потерю молочных зубов. Исследователи нередко отмечают связь клинической картины с переломами различных костей скелета: рецидивирующие метатарзальные переломы плюсневых костей, подвертельные псевдо-переломы бедренных или большеберцовых костей (4,9). Псевдопереломы бедра чаще всего возникают в латеральной, но не в медиальной части кортикальной кости и медленно прогрессируют. У этих пациентов могут быть указания на раннее выпадение или удаление постоянных зубов, НПФ-артропатию, по типу псевдоподагры, кальцификаты с периартритом, чаще всего в связках позвоночника, хондрокальциноз. При ГФФ описана даже клиника первичного гиперпаратиреоза (4).

Из лабораторных показателей основным диагностическим критерием ГФФ является низкий уровень ЩФ в сыворотке [4]. При ГФФ кроме того, повышается уровень ПДФ в плазме, НПФ в сыворотке и ФЭА в сыворотке или моче. В отличие от других форм рахита или остеомаляции, повышение уровня ПДФ наблюдается только при ГФФ, поэтому его определение (в лабораторной диагностике обозначается как витамин B6) в сыворотке наряду со ЩФ является наиболее простым тестом для диагностики ГФФ. Как правило, чем тяжелее форма ГФФ, тем ниже концентрация ЩФ в сыворотке и выше концентрация ПДФ в плазме. Определение уровня ФЭА не имеет большого значения по двум причинам: определять можно в специализированных лабораториях и повышение его уровня может встречаться при других

\* e-mail: e-mail:rod06@inbox.ru

метаболических остеопатиях. Определение НПФ в реальной клинической практике не проводится из-за определенных сложностей исследования.

По клинко-рентгенологическому проявлению ГФФ у взрослых имеет сходство с другими метаболическими остеопатиями (остеопороз, остеомалация), которые также проявляются переломами при незначительной травме, зонами перестройки бедренных или плюсневых костей [1], что затрудняет диагностику. Особенно сложно проводить дифференциальный диагноз с системным остеопорозом, так как у больных с ГФФ сохраняются в пределах нормы показатели кальция и фосфора крови, а накопление неминерализованного остеоида, как и потеря массы кости при системном остеопорозе (где нет нарушений минерализации), проявляется низкими значениями МПК. В качестве подтверждения сказанному приводим следующее наблюдение.

Большая А. 1955 года рождения обратилась в ЦИТО в возрасте 48 лет (2003 год) с жалобами на боли в спине, которые усиливаются в положении «стоя». В анамнезе хирургическая менопауза с 45 лет. Какой-либо соматической патологии не отмечает. До обращения в ЦИТО в течение 3-х лет в связи с ранней менопаузой получала заместительную гормональную терапию. Отмечает, что боли в спине появились до наступления менопаузы и мало изменились при приеме заместительной гормональной терапии. С учетом анамнеза и характера боли в спине (появляются при нагрузке и проходят в «покое») больная в момент обращения обследована с целью подтверждения постменопаузального остеопороза. При рентгенографии позвоночника выявлена клиновидная деформация L1 позвонка, при рентгеновской денситометрии — потеря МПК в L1—L4 -2SD по Т-критерию, в шейке бедра — 1.5 SD по Т-критерию. Показатели кальция, фосфора, паратгормона крови, кальция и фосфора суточной мочи оставались в пределах нормы. Обращало внимание только снижение активности щелочной фосфатазы: 27,3 Ед/л при колебаниях нормы для лаборатории 42-98 Ед/л. Наличие перелома тела L1, возникшего без травмы, стало основанием для постановки диагноза: постменопаузальный остеопороз, осложненный патологическим переломом L1 позвонка. Низкий уровень щелочной фосфатазы был ошибочно расценен как проявление низкой интенсивности костеобразования. Так как в тот период в стране не было препаратов, способных стимулировать костеобразование, пациентке назначен альфакальцидол в суточной дозе 0.5 мкг в комбинации с карбонатом кальция (800-1000 мг в сутки). По рекомендации гинеколога больная еще в течение 3-х лет продолжает получать ЗГТ. На протяжении последующих 12 лет и до настоящего времени остается под наблюдением ЦИТО, продолжает получать альфакальцидол, доза которого периодически (в зависимости от уровня кальция крови) увеличивалась до 0,75 мкг в сутки. Также продолжает получать препараты кальция, доза которого периодически снижалась до 300-500 мг в сутки из-за повышенного его выделения с мочой. Уровень щелочной фосфатазы (наряду с показателями гомеостаза кальция контролировался каждые 6-12 месяцев), оставался низким (ни в одном случае не достигал даже нижней границы нормы), хотя исследование за столь длинный период наблюдения выполнялось в разных лабораториях. Что касается данных ДХА, то при динамическом наблюдении отмечено постепенное снижение МПК: в 2005 МПК в L1—L4 -2.2 SD по Т-критерию, в 2008 году — 2,4SD, в 2015 году — 2.6SD по Т-критерию. Потеря МПК в шейке бедра увеличилась почти на 15%. Снижение МПК происходило, несмотря на удовлетворительное самочувствие больной и постоянный прием альфакальцидола с препаратами кальция. В 2015 году в связи с неэффективностью лечения альфакальцидом, отсутствием показаний для назначения антирезорбтивной терапии (маркеры резорбции оставались низкими) и длительным выраженным снижением уровня щелочной фосфатазы больная обследована в генетической лаборатории для исключения гипофосфатазии. При проведении полного анализа гена *ALPL* выявлен полиморфный вариант в гетерозиготном состоянии *c.330C>T(p.Ser110=)* и варианты в гетеро-

зиготном состоянии *c.863-71>C*, *c.876A>C(pro292=)*. Выявлено 2 замены. 1 замена *CM 980072*, описанная в базе данных HGMD, приводящая к изменению в аминокислотном ряду *p.Tyr263His (c787T>C)* в гетерозиготном состоянии. При анализе патогенности замены отмечен полиморфизм этой замены. Вторая замена *c.61G>A (p.Glu21Lys)* в гетерозиготном состоянии описана впервые. Анализ патогенности замены подтвердил ее полиморфизм. Известно, что мутация *c.61G>A (p.Glu21Lys)* может быть патогенной и влиять на продукт экспрессии указанного гена. Для гипофосфатазии описан доминантно-негативный эффект, при котором 1 патогенная мутация в гетерозиготном состоянии может влиять на общую активность фермента *in vivo*. Таким образом данные генетического исследования подтвердили диагноз ГФФ.

Данное наблюдение подтверждает, что ГФФ взрослых по своему клинко-рентгенологическому проявлению схожа с системным остеопорозом, и единственным отличием является низкий уровень щелочной фосфатазы, который нами длительно не принимался во внимание. По данным различных авторов использование альфакальцидола при ГФФ может привести к гиперкальциемии, мы этого не отметили, хотя пациентка получала препарат в течение 12 лет. Отсутствие гиперкальциемии мы связываем с Д-недостаточностью, которая была подтверждена только в 2015 уже после подтверждения диагноза ГФФ. У взрослых пациентов накопление неминерализованного остеоида идет гораздо медленнее, чем при детской и инфантильной формах, возможно, именно поэтому у пациентки за 12 лет наблюдения не выявлено новых переломов. Полагаем, что прогрессирование деформации костей, которое приводит к нарушению опороспособности, функции и инвалидизации, и отмеченное почти у половины пациентов, скорее всего, относится к больным ГФФ, у которых заболевание клинически проявляется в детском возрасте [1].

Другое наблюдение. Пациент Н. 45 лет, обратился в поликлинику ЦИТО в феврале 2010 г. с жалобами на боль в области левого тазобедренного сустава, нарушение походки. Со слов пациента боль беспокоит в течение 2-лет, начало заболевания связывал с физическим перенапряжением. Проводимое лечение нестероидными противовоспалительными средствами оказалось неэффективным. При обращении в ЦИТО впервые выполнены рентгенограммы левого тазобедренного сустава и диагностирован асептический некроз головки левой бедренной кости в стадии фрагментации головки. Проводилось консервативное лечение, включая сосудистые препараты, хондропротекторы, физиотерапевтическое лечение, массаж ягодичных мышц. Также был рекомендован на 3 месяца ортопедический режим. В течение 4-х последующих лет наблюдался по месту жительства. Повторно в ЦИТО обратился 2015 году для решения вопроса о целесообразности операции эндопротезирования левого тазобедренного сустава. При обращении сохранялись жалобы на выраженные боли в левом тазобедренном суставе, невозможность передвижения без трости, ограничение движений в суставе и формирование приводящей контрактуры. Учитывая высокий риск развития ранней асептической нестабильности при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов с асептическим некрозом, больному рекомендовано обследование на предмет выявления нарушений метаболизма костной ткани и их коррекции при необходимости. В анализах крови обнаружены гипокальциемия (кальций общий 2.08ммоль/л при нижней границе нормы 2,15), повышение уровня паратгормона до 85,4пг/мл (при норме 11,9-67,0), снижение уровня 25(OH)D<sub>3</sub> до 8,1нг/мл, при нормальном уровне остеокальцина (44,77нг/мл), повышение уровня дезоксипиридинолина (17,40 м/М/мм CRE при верхней границе нормы до 5,4 м/М/мм CRE) и выраженное снижение щелочной фосфатазы (30,3 Ед/л при норме 40-129). По данным ДХА отмечена потеря МПК в L1—L4 -1.3SD (Т-критерий), в шейке правой бедренной кости (на стороне без асептического некроза) потеря МПК составила -1,0 SD (Т-критерий). Выявленные отклонения давали основание для диагноза: дефицит витамина D, вторичный гиперпаратиреоз, гипофосфатазия.

Основанием для диагноза — гипофосфатазия являлось выраженное снижение уровня щелочной фосфатазы, которая оставалась сниженной, несмотря на наличие дефицита витамина D и вторичного гиперпаратиреоза.

Начато лечение альфакальцитолом в суточной дозе 0,75 мкг и препаратами кальция в суточной дозе 800 мг (карбонат кальция) или потребления продуктов, содержащих эквивалентное количество кальция.

Больному был также рекомендован генетический анализ. При проведении полного анализа гена *ALPL* выявлен полиморфный вариант в гомозиготном состоянии *c.330C>T (pSer110=)* и в гетерозиготном состоянии *c.472+8delG*. Обнаружена 1 замена *c.984\_966del* CTT, описанная в базе данных *ALPL-SESER* и *HGMD (CD971975)* в гетерозиготном состоянии. Для гипофосфатазии ранее описан доминантно-негативный эффект при котором 1 патогенная мутация в гетерозиготном состоянии может влиять на общую активность фермента *in vivo*.

Некоторые исследователи [12], полагают, что выявление мутаций гена *TNSALP* для диагностики ГФФ не требуется. Однако, как следует из приведенных выше собственных клинических наблюдений, данный анализ помогает при постановке диагноза у пациентов с легкими формами ГФФ, у которых, на момент обращения клиническое проявление деминерализации костей скелета отсутствует, нет типичных перестроечных переломов.

Наши наблюдения подтверждают мнение [4], что из лабораторных показателей основным диагностическим критерием ГФФ является низкий уровень ЩФ в сыворотке, поэтому важно пользоваться данными сертифицированных лабораторий, которые учитывают половые, возрастные различия нормативных значений щелочной фосфатазы.

При ГФФ у взрослых, в отличие от детских вариантов, уровень кальция и фосфора крови сохраняется в пределах нормы, также в норме чаще бывает и уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , что позволяет провести дифференциальную диагностику с остеомалацией. Однако во втором нашем наблюдении из-за выраженного дефицита витамина D (выявлена гетерозиготная мутация в *VDR :A-373G(Cdx2)*) имелись отклонения в виде вторичного гиперпаратиреоза, но при этом кальций крови оставался даже ниже нижней границы нормы, что свидетельствует о возможных вариантах нарушений гомеостаза кальция при ГФФ у взрослых. Что касается возможности эндопротезирования по поводу асептического некроза, то учитывая наличие ГФФ, не исключаем целесообразности назначения в послеоперационном периоде асфотазы альфа, которая уже зарегистрирована в Европе и Канаде в виде препарата «Стрензиг». Основанием для проведения такого лечения в послеоперационном периоде является то, что устранение вторичного гиперпаратиреоза и компенсация дефицита витамина D при ГФФ не исключают сохранения неминерализованного остеоида, который может оказать негативное влияние на формирование биологической стабильности и может стать причиной ранней асептической нестабильности. В этой связи у нас вызывает сомнение призыв некоторых авторов [10] незамедлительно оперировать перестроечные переломы у пациентов с ГФФ, так как известно на примере остеомалации, что плохо минерализованная кость не может обеспечить формирования прочной мозоли и сращения.

Асфотаза альфа (*STRENSIG*) представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточной части ТНЩФ, участка константного Fc-региона иммуноглобулина G1 человека и минералосвязывающего мотива дека-аспартата, направляющего рекомбинантный белок к поверхности кости [11]. В эксперименте авторами показано, что у животных, получавших асфотазу альфа (ежедневные п/к инъекции в течение 52 дней), наблюдался нормальный рост без дефектов скелета, заболевания зубов и судорог. Уровень кальция, НЩФ и ПЩФ оставался в пределах нормы. Мыши, не получавшие лечения, умирали через 18,5 дня (медиана), страдая от тяжелых поражений скелета. Предварительный анализ показал положительные результаты дополнительных клинических исследований с участием подростков с ГФФ. У детей с тяжелой формой заболевания улучшалась минерализация,

уменьшались рентгенологические признаки рахита. Однако следует сказать, что клиническое изучение асфотазы альфа в долгосрочных расширенных исследованиях продолжается.

Таким образом, своевременная диагностика заболевания и появившаяся возможность консервативного лечения позволит улучшить качество жизни пациентов с ГФФ, в том числе и в случаях ее первого клинического проявления у взрослых.

## SUMMARY

*Hypophosphatasia is a rare inborn error of metabolism caused by mutations in the gene encoding tissue-nonspecific isoenzyme of alkaline phosphatase. Inexpressive clinical picture of the disease in adults is often difficult to diagnose. We present two clinical observations: in one case, the patient was treated for a long time with alfacalcidol and calcium supplementation due to misdiagnosis of systemic osteoporosis with pathologic fractures of the vertebrae, although at the presentation the patient had a typical for hypophosphatasia decrease of alkaline phosphatase. In another case, a patient with diagnosis of aseptic necrosis of the femoral head had a sharp decrease in alkaline phosphatase levels at presurgical evaluation. In both cases, the diagnosis was confirmed by genetic testing. For patients with aseptic necrosis the confirmation of the diagnosis of hypophosphatasia determines the need for treatment with asfotase alfa in the postoperative period to preserve the stability of the endoprosthesis.*

**Keywords:** hypophosphatasia, alkaline phosphatase, osteoporosis, tissue nonspecific isoenzyme of alkaline phosphatase, osteomalacia.

## ЛИТЕРАТУРА

- Whyte M.P. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010. 1192:190-200.
- Greenberg C. R., Evans J.A., McKendry-Smith S, et al. Infantile hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p36.1-34 and prenatal diagnosis using linked DNA markers *Am J Hum Genet.* 1990.46(2):286-292.
- Weiss M.J., Ray K, Henthorn P.S., Lamb B, Kadesch T, Harris H. Structure of the human liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene. *J Biol Chem* 1988.263(24):12002-12010.
- Whyte M.P. Chapter 22: Hypophosphatasia. In: *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease*, Elsevier; 2013.
- Henthorn P.S., Raducha M, Fedde K.,N., Lafferty M.,A., Whyte M.,P. Different missense mutations at the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene locus in autosomal recessively inherited forms of mild and severe hypophosphatasia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992. 89(20): 9924-9928.
- Momet E. The tissue nonspecific alkaline phosphatase gene mutations database. Available at [http://www.sesep.uvsq.fr/03\\_hypo\\_mutations.php](http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php). Updated April 21, 2013. Accessed July 15, 2013.
- Barvencik F, Gebauer M, Schinke T, Amling M. Case report: multiple fractures in a patient with mutations of *TWIST1* and *TNSALP*. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2008;466(4):990-996.
- Barvencik F, Timo Beil F, Gebauer M., Busse B., Koehne T., Seitz .S, Zustin J., Pogoda P. T. et al. Skeletal mineralization defects in adult hypophosphatasia—a clinical and histological analysis Accepted: 3 January 2011# International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2011.
- Berkseth K.E., Tebben P.J., Drake M.T., Hefferan T.E., Jewison D.E., Wermers R.A. Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adult Bone.2013.54(1):21-27.
- Coe J.D., Murphy W.A., Whyte M. Management of femoral fractures and pseudofractures in adult hypophosphatasia. *J Bone Joint Surg Am.* 1986. 68:981-990
- Whyte M.P., Greenberg C.R., Kishnani P.S., et al. Hypophosphatasia: low alkaline phosphatase and fracture as markers for disease in adults. Annual Meeting of the Endocrine Society; Houston, TX; June 23-26, 2012. Poster Sun-382
- Wenkert D., McAlister W.H., Coburn S.P., et al. Hypophosphatasia: nonlethal disease despite skeletal presentation *in utero* (17 new cases and literature review). *J Bone Miner Res.* 2011.26(10):2389-2398
- Millan J., Narisawa S., Lemire I, et al. Enzyme replacement therapy for murine hypophosphatasia. *J Bone Min.*



Рег.номер П №13997/01-2002

# Альфадол-Са

*Лучший выбор при остеопорозе!*

**Альфакальцидол (0,25 мкг) + Кальция карбонат (500 мг)  
(200 мг элементарного кальция)**

**Повышение прочности костной ткани естественным способом**

«...Альфадол-Са оказывает положительное влияние не только на гомеостаз кальция, но и способствует улучшению качественных и количественных характеристик костной ткани.»

Профессор Родионова С.С. (ГУН ЦНИИ Травматологии и ортопедии)

«...Альфадол-Са в суточной дозе по 1-2 капсулы, курсом продолжительностью 2-6 месяцев, является эффективным и безопасным средством для лечения остеопороза с нормальным и пониженным уровнем кальция в крови и для профилактики нестабильности эндопротезов.»

Профессор Алексеев В.Г. ГKB имени С.П.Боткина, Заслуженный врач РФ, Академик РАЕН, д.м.н.

**Альфакальцидол и кальций снижает риск падений и переломов.**

Прием 1мкг альфакальцидола с кальцием не менее 500мг 1 раз в день в течение 9 месяцев снижает риск падений и переломов у людей пожилого возраста на 37,9%. Во время лечения не было зарегистрировано клинически значимых признаков гиперкальциемии. Данное исследование проводилось в г. Базель, Швейцария под руководством доктора Laurent Dukas, MD, MPH на 400 пациентах.

Journal of the American Geriatrics Society Volume 52 Issue 2 Page 230 - February 2004



**Активная форма Витамина D<sub>3</sub> ПРОЧНЫЕ КОСТИ, ЗДОРОВЫЕ ЗУБЫ**



Неактивные формы витамина D (холекальциферол и др.)

**ОСТЕОПОРОЗ, ПЕРЕЛОМЫ КОСТЕЙ**

Имеются противопоказания. Ознакомьтесь с инструкцией по применению.

## ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА Альфадола Са:

- Выпускается в капсулах, благодаря чему лучше усваивается, не раздражает желудок.
- Эффективен при любых формах и степенях остеопороза, т.к. прекрасно абсорбирует Са из ЖКТ и повышает качество костной ткани за счет нескольких механизмов действия.
- Может с успехом применяться у пациентов любого возраста (от 4 лет и старше), у лиц старшей возрастной группы, у пациентов с заболеваниями почек (даже на фоне ХПН).
- Состав препарата комбинированный, содержит адекватные дозы альфакальцидола и карбоната кальция, поэтому для лечения даже тяжелых форм остеопороза не нуждается в сочетании с другими препаратами.
- Обладает анальгетическим эффектом, что немаловажно у пациентов с болями в костях на фоне остеопороза.
- Повышает мышечную силу, уменьшает общую слабость пациентов, что снижает риск падений (как дополнительного фактора переломов).
- Обладает положительным влиянием на эмоционально-психическую сферу (снижает раздражительность, утомляемость и т.п.).
- Количество карбоната кальция в препарате – 500 мг. Эта доза является «золотой серединой», т.к. количество кальция достаточно для оказания необходимого лечебного эффекта при остеопении и остеопорозе, и при этом риск образования кальциевых солей в почках гораздо ниже, чем у препаратов содержащих большую дозу солей кальция.
- Накоплено большое количество клинических испытаний за прошедшие 10 лет у пациентов с различными формами остеопороза, на фоне ревматологических заболеваний, у пациентов с травматическими переломами, у пациентов с заболеваниями почек на фоне ХПН, у пациентов стоматологического профиля.
- Все проведенные испытания подтвердили высокую эффективность и безопасность препарата. Соответствует международным стандартам качества GMP.