

Кальцій і вітамін D у практиці хірурга-ортопеда: стратегія покращення процесів післяопераційного відновлення та запобігання повторним переломам

Кальцій і вітамін D відіграють ключову роль у процесі мінералізації кісток. Із віком в організмі відбуваються численні фізіологічні зміни, які можуть спричинити дефіцит цих мікроелементів. Жінки у постменопаузальному періоді та люди похилого віку, як правило, мають знижений рівень кальцію в сироватці крові через недостатнє споживання його з їжею та погіршене всмоктування у шлунково-кишковому тракті, а також уповільнене вироблення вітаміну D шкірою й знижену активацію його у нирках. З огляду на ці метаболічні зміни такі пацієнти мають високий ризик розвитку остеопорозу, переломів та ускладнень після ортопедичного хірургічного втручання. До того ж певні групи населення мають підвищений ризик стресових переломів через надмірні навантаження на кістково-м'язову систему. Комбіновані добавки кальцію та вітаміну D є ефективним і безпечним підходом для корекції дефіциту мікроелементів в осіб, які належать до групи ризику або не отримують достатню кількість кальцію й/або вітаміну D із їжею.

Ключові слова: вітамін D, добавки кальцію, дефіцит кальцію, остеопороз, остеопоротичний перелом, ортопедичне хірургічне втручання, стресовий перелом, післяопераційне відновлення, Кальцій-D₃ Нікомед Остеофорте.

Роль вітаміну D і кальцію у патогенезі остеопоротичних переломів та процесах післяопераційного відновлення

Остеопороз є небезпечною патологією насамперед через постійний ризик перелому, у тому числі атравматичного. За статистикою, у світі кожні 3 секунди відбувається один остеопоротичний перелом. За оцінками експертів, кожна третя жінка та кожен дванадцятий чоловік старше 50 років страждають від остеопорозу протягом життя, що приблизно дорівнює 3 млн осіб [1]. Загалом, у жінок ризик перелому шийки стегна внаслідок остеопорозу перевищує сумарний ризик раку молочної залози, яєчників і матки, у чоловіків – ризик виникнення раку передміхурової залози (Рекалов Д.Г., 2020). Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує зростання остеопоротичних переломів з $1,66 \times 10^6$ у 1990 році до $6,26 \times 10^6$ у 2050 році, що передбачає величезні майбутні економічні наслідки для всіх країн світу [2].

Вітамін D має важливе значення в ортопедичній хірургії [3]. Низькі рівні вітаміну D

у пацієнтів, яким проводили повне ендопротезування кульшового суглоба, були пов'язані з нижчим до- та післяопераційним балом за шкалою Harris [4], збільшенням кількості післяопераційних ускладнень, включаючи перипротезну інфекцію суглоба [5], а також довшим періодом госпіталізації [6]. Тяжкий дефіцит вітаміну D спричиняє виникнення м'язового болю і слабкості, а також порушення ходи [7]. У перехресному дослідженні D.L. Matossian-Motley et al. (2016) рівень 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові у дорослих пацієнтів на момент надходження їх до реабілітаційного відділення негативно корелював із неспецифічним болем в опорно-руховому апараті. Дефіцит вітаміну D асоціюється зі слабкістю проксимальних м'язів, збільшенням хиткості ходи та підвищеним ризиком падінь [8].

Рівень вітаміну D у сироватці крові знижується на етапі лікування перелому, натомість низька концентрація активованого вітаміну D корелює з уповільненим зрощенням перелому

[9, 10]. Це означає, що вітамін D утилізується та метаболізується під час процесу загоєння кісток. За висновками R. St-Arnaud et al. (2011), 24,25-дигідроксихолекальциферол покращує диференціацію та дозрівання хондроцитів ростової пластини через мембранний рецептор у кістковому мозолі перелому [11]. Крім того, вітамін D регулює низку генів, які беруть участь у ремоделюванні кістки після перелому [12].

P. Chen et al. (2021) довели, що дефіцит вітаміну D негативно впливає на процес загоєння переломів, зумовлюючи таким чином тривале незрошення [13]. У дослідженні типу «випадок–контроль» рівень 25(OH)D нижче 23 нмоль/л діагностувався у 60% пацієнтів у групі незрошених закритих переломів великогомілкової кістки [14]. У великій базі даних, яка містить інформацію щодо 300 тис. пацієнтів із переломами, зазначено, що дефіцит вітаміну D позитивно корелює з частотою незрошення переломів (відношення шансів [ВШ] 1,14) [15], що може бути пов'язано з порушенням утворення інтерлейкінів 4 і 13 у пацієнтів із нестачею вітаміну D, оскільки ці цитокіни сприяють збільшенню кісткової тканини та прискорюють регенерацію [16].

Позитивний вплив вітаміну D і його метаболітів на загоєння переломів та регресування симптомів остеопорозу шляхом підвищення мінеральної щільності кісткової тканини був доведений у систематичному огляді O'Donnell et al. (2008), дослідженні Institute of Medicine of the National Academies (1997) та роботі M.F. Holick (2007) [17-19]. За висновками рандомізованих контрольованих досліджень, добавки кальцію та вітаміну D значно знижують ризик падінь і переломів стегна [20-22]. Доведено, що щоденне вживання добавок, які містять 1200 мг кальцію та 20 мкг вітаміну D, сприяють збільшенню мінеральної щільності кісткової тканини й зниженню ризику переломів стегна та невертебральних переломів удвічі [23].

Вплив дефіциту кальцію та вітаміну D на ризик розвитку стресових переломів

Стресові переломи поширені серед жінок-бігунів та військових новобранців, у яких перші місяці тренувань асоційовані з підвищеним кістковим обміном як результат високих навантажень.

Такі переломи виникають внаслідок накопичення мікротріщин у кістці, що при виконанні вправ із ваговим навантаженням

або за умов посиленої метаболічної реакції у процесі ремоделювання кісток, що виникає у відповідь на силу, яка діє на кістку (у тому числі внаслідок накопичення мікроушкоджень), призводить до виникнення перелому. Повторювані та надмірні навантаження здатні спричинити стрес-індуковані травми кісток (bonestress injury, BSI), які за відсутності своєчасної діагностики або лікування можуть призвести до повного перелому, повторної травми, сповільненого зрошення або аваскулярного некрозу [24]. BSI може являти собою патологічний континуум від помірного набряку або періостальної реакції до рентгенологічних ознак стресового перелому [25].

Результати біохімічного аналізу крові спортсменів у дослідженні J. Sturznickel et al. (2022) виявили стан порівняно низького рівня утворення кісткової тканини та підвищеної її резорбції за умови регулярних значних фізичних навантажень. Крім того, майже у половини учасників дослідження був виявлений дефіцит вітаміну D.

Роль вітаміну D у моделюванні кісткової тканини та важливість збалансованого гомеостазу кальцію були предметом багатьох наукових робіт [26, 27]. Доведено, що дефіцит вітаміну D надзвичайно поширений у спортсменів загалом [28] і є ключовим фактором ризику виникнення як BSI [29], так й інших захворювань опорно-рухового апарату, зокрема розсікаючого остеохондриту (хвороба Кеніга).

Вітамін D є головним модулятором ремоделювання кісток, який відіграє вирішальну роль у патогенезі стресових переломів. Критичний огляд доказів щодо впливу статусу вітаміну D на патогенез стресових переломів продемонстрував, що пацієнти з високим ризиком стресового перелому отримують значні переваги від прийому комбінованих добавок кальцію та вітаміну D, особливо якщо високе фізичне навантаження планується в зимові або весняні місяці, коли запаси вітаміну знаходяться на найнижчому рівні [30]. Автори зазначають, що лікування вітаміном D₃ у дозі від 800 до 1000 МО, і навіть до 2000 МО, які отримували більшість пацієнтів із ризиком стресового перелому, має високий терапевтичний індекс, тому є безпечним.

Існує п'ять основних доказово доведених переваг застосування добавок кальцію та вітаміну D для запобігання стресовим переломам:

- у жінок групи ризику (спортсмени або військові) віком до 30 років, які не досягли максимальної кісткової маси та мають потенціал для її збільшення, що вимагає оптимального балансу кальцію в організмі [31];

- при тренуваннях в інтенсивному режимі, які стимулюють формування кісток, збільшуючи потребу в кальції [32];

- для відновлення мікротріщин шляхом ремоделювання, яке відбувається за участю кальцію [33];

- під час тренувань, коли можуть відбуватися значні втрати кальцію шкірою [34];

- у молодих жінок, харчування яких, як правило, не забезпечує достатній рівень споживання кальцію і вітаміну D [35].

Для оптимального здоров'я кісток необхідно щонайменше 1000 мг кальцію на добу, натомість для певних груп пацієнтів рекомендована доза має бути збільшена до 1200 мг для досягнення терапевтичної мети. На думку експертів, профілактичні дози комбінованих препаратів кальцію та вітаміну D є ефективною стратегією запобігання травмам, пов'язаним з ушкодженням кісток, у пацієнтів групи ризику (Larpe J. et al., 2008; Avenell A., Mak J.C.S. et al., 2014).

Перед- і післяопераційний статус вітаміну D та кальцію як потенційний предиктор прогнозу після ортопедичного хірургічного втручання

Поширеність дефіциту вітаміну D у пацієнтів з остеоартритом, які перенесли операцію на коліні або стегні, висока [36]. М. Meurer et al. (2021) оцінювали вплив недоїдання та дефіциту вітамінів, зокрема вітаміну D, на післяопераційні результати геріатричних пацієнтів після ортопедичного хірургічного втручання. Було доведено, що недостатнє харчування та дефіцит вітамінів призводять до збільшення частоти повторних операцій (13% проти 5,5%; $p=0,01$), складнішого й більш тривалого процесу загоєння післяопераційних ран (7,4% проти 1,3%, $p=0,001$), а також більшої кількості ускладнень IV ст. за Clavien – Dindo (7,4% проти 2,4%; $p=0,03$). Дефіцит вітаміну D був визначений як незалежний фактор підвищеного ризику падінь (відносний ризик [ВР] 3,1; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,3-7,6). Пацієнти з тяжким дефіцитом вітаміну D мали більшу кількість післяопераційних ускладнень (13% проти 6,7%; $p=0,02$) і більш високий ризик

розвитку делірію (5,9% проти 3,1%; $p=0,2$), ніж пацієнти з вищим рівнем вітаміну у сироватці крові.

У метааналізі Bischoff-Ferrari et al. (2009) призначення вітаміну D знижувало ризик падінь у літніх пацієнтів на 19%. Bowman et al. (2019) надали докази захисної ролі вітаміну D у виникненні внутрішньолікарняного делірію. У сукупності зібрані докази свідчать про те, що тяжкий дефіцит вітаміну D є предиктором високого ризику побічних ефектів після ортопедичної операції (Maier et al., 2016; Shin et al., 2017; Hegde et al., 2018).

Передопераційний дефіцит вітаміну D у пацієнтів із переломом стегна був пов'язаний із подовженою тривалістю перебування у стаціонарі після ендопротезування, гіршою здатністю до ходьби та самообслуговування після операції (за шкалою KOVAL) і більш високим ризиком розвитку делірію та пневмонії [37]. Крім того, було виявлено, що рівні вітаміну D позитивно корелюють як із до-, так і з післяопераційними балами за шкалою Харріса [38, 39]. Передопераційний дефіцит вітаміну D був ідентифікований як фактор ризику виникнення стійкого болю середньої або високої інтенсивності після ендопротезування колінного суглоба [40]. Крім того, результатами дослідження J.M. Smith et al. (2021), дефіцит вітаміну D був пов'язаний із більшою частотою ревізій з усіх причин при тотальній артропластиці плечового суглоба [41]. Було відзначено, що може існувати зв'язок між розвитком перипротезної інфекції суглоба та низьким рівнем вітаміну D у сироватці крові [42, 43]. Hegde et al. (2018) виявили кореляцію між передопераційним дефіцитом вітаміну D і частотою повторних операцій, а також частотою різних ускладнень, включаючи тромбоз, інфаркт міокарда та порушення мозкового кровообігу після тотального ендопротезування колінного суглоба.

Окрім вітаміну D ключова роль у прогнозуванні передопераційних результатів належить сироватковому кальцію. Кальцій є найбільш поширеним мінералом в організмі людини, частка якого у скелеті дорослого складає 98,9%. Адекватне споживання кальцію з їжею сприяє підтриманню достатньої щільності кісткової тканини, посилює антирезорбтивний ефект естрогенів і є важливою складовою лікування та профілактики остеопорозу (Benevolenskaia L.I. et al., 2004; Kanis J.A. et al., 2008). D.Y. Li

et al. (2023) довели, що передопераційний рівень кальцію в сироватці крові пов'язаний зі смертністю серед літніх людей з остеопоротичним переломом стегна, з U-подібною асоціацією, і може використовуватися як потенційний предиктор післяопераційного прогнозу [44].

Y. Kong et al. (2021) довели, що комбіноване застосування кальцію і вітаміну D (у дозі 800 МО або протягом >1 року) сприяло значному зниженню ризиків ревізійної операції після тотальної артропластики колінного суглоба [45]. Аналогічно було показано, що добавки вітаміну D покращують функціональний результат у пацієнтів після тотального ендопротезування колінного суглоба [46].

Додатковий прийом вітаміну D як стратегія запобігання серцево-судинним ускладненням після ортопедичної операції

Більшість людей похилого віку, яким проводять серйозні ортопедичні операції, такі як ендопротезування кульшового або колінного суглоба, страждають від серцево-судинних захворювань (ССЗ) та дефіциту 25(OH)D [47]. Обидва стани вважаються факторами ризику післяопераційних ускладнень і можуть бути пов'язані між собою [48]. Учені передбачають, що корекція гіповітамінозу D, розпочата одразу після операції, здатна забезпечити довгострокові й, можливо, більш ранні переваги у пацієнтів із ССЗ та покращити результати хірургічного втручання. Низькі рівні циркулюючого вітаміну D негативно впливають на анатомію серця, серцевий викид, судинну перфузію, процес загоєння ран, баланс протапрофінцитокінів, а також провокують окислювальний стрес.

M. Briguglio et al. (2020) дослідили вплив на серцево-судинну систему (ССС) добавок вітаміну D, прийом яких був розпочатий одразу після виписки з лікарні після ортопедичної операції. За результатами проведеної трансторакальної ехокардіографії, така стратегія сприяла значному покращенню серцевої функції. Вітамін D перешкоджає вивільненню фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), який, як відомо, асоційований із багатьма хронічними ССЗ, а також сприяє зниженню рівня асиметричного диметиларгініну (ADMA), маркера ендотеліальної дисфункції. Проведені дослідження підтвердили негативний зв'язок між концентрацією вітаміну D у сироватці крові та рівнем

ADMA. Контроль статусу вітаміну D у пацієнтів після перенесених ортопедичних операцій є важливою стратегією запобігання ускладненням як із боку опорно-рухового апарату, так і з боку ССС (Briguglio M. et al., 2020).

Клінічно доведеної профіль безпеки добавок кальцію та вітаміну D

J. Hsia et al. (2007) довели, що терапія кальцієм і вітаміном D протягом семи років не впливала на ризик розвитку кардіальних і церебральних ускладнень у здорових жінок у менопаузальному періоді [49]. Раніше H. Iso et al. (1999) виявили, що жінки, які споживали більше кальцію, включно з дієтою та добавками у середній кількості 1145 мг/добу, мали нижчий ризик розвитку ішемічного інсульту порівняно з тими, хто мав найнижчий квантиль протягом 14-річного періоду спостереження. Аналогічно висновки дослідження Y. Zhang et al. (2021) не засвідчили вплив прийому добавок кальцію на частоту серцево-судинних подій (BP 1,14; 95% ДІ 0,92-1,41), інсульту (BP 1,12; 95% ДІ 0,92-1,36), смертності з усіх причин (BP 1,07; 95% ДІ 0,95-1,19) або значних несприятливих серцево-судинних подій (BP 1,21; 95% ДІ 0,85-1,72) [50]. Метааналіз 23 рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрував відсутність зв'язку прийому добавок вітаміну D із ризиком розвитку значних несприятливих серцево-судинних подій (BP 0,98; 95% ДІ 0,91-1,05), інфаркту міокарда (BP 0,96; 95% ДІ 0,85-1,09), смертю від усіх причин (BP 0,95; 95% ДІ 0,68-1,32) або серцево-судинною смертю (BP 1,00; 95% ДІ 0,85-1,18) [51]. Отримані результати підтверджують висновки попереднього метааналізу 51 дослідження, які свідчать про відсутність впливу вітаміну D на ризик виникнення інсульту (BP 1,05; 95% ДІ 0,88-1,25), інфаркту міокарда (BP 1,02; 95% ДІ 0,93-1,13) або смерті (BP 0,96; 95% ДІ 0,93-1,00) [52]. Метааналізи, проведені S.U. Khan et al. (2019) та D.J.A. Jenkins et al. (2018), також не виявили негативного впливу добавок вітаміну D (з/без добавок кальцію) на ССС.

Застосування добавок кальцію в межах рекомендованих дозувань виключає ризик розвитку нефролітіазу та нефрокальцинозу. Доведено, що прийом препаратів кальцію в дозі до 2500 мг/добу не асоціюється з ризиком камнеутворення [53, 54], а побічні явища з боку нирок можуть бути наслідком тривалого передозування.

Оновлена клінічна настанова Китайської асоціації ортопедії: стандарти лікування остеопоротичних переломів таза

Остеопоротичний перелом як тяжкий наслідок прогресуючого остеопорозу є результатом низькоенергетичної травми, зокрема падіння з висоти власного зросту або нижче [55]. Остеопоротичний перелом таза (ОПТ) є менш поширеним серед людей літнього віку порівняно з переломами стегна, хребта та верхніх кінцівок, однак прогнозується, що його поширеність зросте втричі до 2025 року у світовій популяції і майже у вісім разів у Сполучених Штатах Америки [56]. Консервативне лікування залишається золотим стандартом терапії ОПТ у літніх людей. Результати ретроспективного дослідження Loggers et al. (2018) продемонстрували, що 49% пацієнтів із ОПТ втратили можливість самостійно рухатися, 40% не змогли повернутися до функціонального стану до травми, а рівень смертності протягом 1 року становив 23% [57]. Немає сумніву, що по мірі старіння населення абсолютна кількість остеопоротичних переломів продовжуватиме зростати.

Учені з Китаю досліджували морфологію остеопоротичних переломів, клінічні характеристики пацієнтів, найбільш раціональні й ефективні терапевтичні стратегії, хірургічні альтернативи лікування та довгострокові результати. На основі зібраних даних, у тому числі даних літератури щодо ОПТ у всьому світі, експерти Китайської ортопедичної асоціації, а також спеціалісти Національного клінічного дослідницького центру ортопедії, спортивної медицини та реабілітації розробили 22 рекомендації, спрямовані на покращення стандартів медикаментозної терапії та впровадження новітніх мініінвазивних методів хірургічного втручання у пацієнтів літнього віку з ОПТ. У Рекомендаціях із діагностики та лікування остеопорозу остеопоротичні переломи визначені як переломи кісток у пацієнтів із первинним остеопорозом, спричинені незначним повсякденним навантаженням внаслідок зниження щільності кісткової тканини, кісткової маси та міцності кісток. Найпоширенішими місцями остеопоротичних переломів є хребет, стегно, дистальний відділ променевої кістки, проксимальний відділ плечової кістки та кістки таза [58]. ОПТ характеризуються великою поширеністю, високим рівнем інвалідизації та високою смертністю.

Попередні дослідження продемонстрували, що остеопороз, перенесена променева терапія органів малого таза, ревматоїдний артрит, тривале застосування стероїдів і менопауза є факторами високого ризику ОПТ у літніх людей. Консервативне лікування рекомендоване у пацієнтів із ОПТ I та II типу (тобто легкий або помірний нестабільний перелом) за умови проведення динамічної оцінки (ступінь доказовості та рекомендація: 2B). Медикаментозна терапія має включати прийом вітаміну D, добавок кальцію, антирезорбтивних засобів й анаболічного агента паратиреоїдного гормону. Механічну та фармакологічну профілактику тромбозу глибоких вен слід проводити відповідно до рекомендацій, поки пацієнт не буде належним чином мобілізований. Показання до медикаментозної терапії остеопорозу включають наявність в анамнезі переломів, пов'язаних із крихкістю, значення T (показник щільності кісток) $< -2,5$ або $T > -1$, але $< -2,5$ та інші фактори ризику.

Відповідно до висновків попередніх досліджень, медикаментозна терапія є ефективним підходом до лікування остеопорозу та зниження ризику переломів [59]. Згідно із Клінічною настановою з діагностики та лікування ОПТ Китайської асоціації ортопедії (2023), підтримка достатнього рівня кальцію та вітаміну D за допомогою дієти й/або добавок є стандартним підходом до лікування остеопорозу [60].

Комбіновані добавки кальцію і вітаміну D у практиці хірурга-ортопеда: які дози є оптимальними для пацієнтів групи ризику?

B. Sheth et al. (2021) зазначили, що середнє споживання кальцію різко зменшилося з еволюцією типу харчування, і більшість країн, що розвиваються, все ще не досягли оптимального рівня споживання кальцію з їжею серед населення. Тому добавки кальцію часто призначаються хірургами-ортопедами в рутинній практиці, зокрема з метою профілактики переломів та розвитку остеопорозу. Адекватний рівень споживання є одним із ключових принципів другої фази реабілітації після перенесеного ортопедичного хірургічного втручання, на думку спеціалістів мережі ортопедичних центрів «ROC» у Неваді, США. Експерти зазначають, що додатковий прийом вітаміну D у дозі 800-1000 МО та кальцію в дозі 1200 мг/добу

сприяють прискоренню реабілітації після ортопедичної операції.

Експерти Міжнародного фонду остеопорозу (IOF), Німеччини, Австрії та Швейцарії (DACH) та Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту та захворювань опорно-рухового апарату (ESCEO) рекомендують прийом добавок вітаміну D у дозі 800 МО для жінок від 50 до 70 років та 800-1000 МО (до 2000 МО/добу), якщо це необхідно для досягнення достатнього рівня вітаміну D. Відповідно до настанови IOF, рекомендована доза добавок кальцію для чоловіків від 50 до 70 років становить 1000 мг/добу, для чоловіків старших 70 років та жінок старших 50 років – 1200 мг/добу. Національний фонд остеопорозу США рекомендує призначення добавок кальцію при недосягненні норми споживання мікроелемента з їжею (1000 мг/добу – для чоловіків віком від 50 до 70 років; 1200 мг/добу – для жінок віком ≥ 51 року та чоловіків ≥ 71 року) [61].

Метааналіз В.М. Tang et al. (2007) продемонстрував, що прийом добавок кальцію й вітаміну D літніми пацієнтами чинить дозозалежний ефект на ризик переломів, при цьому більш ефективними виявилися дози кальцію ≥ 1200 мг/добу та вітаміну D ≥ 800 МО/добу [62]. Таким чином, пацієнти віком від 50 років за наявності ризику розвитку дефіциту вітаміну D

і/або кальцію та переломів мають отримувати мінімум 1000-1200 мг/добу кальцію і 800 МО вітаміну D.

Враховуючи дані численних досліджень, проведених за участю жінок у постменопаузальному періоді, літніх людей з остеопорозом, осіб із високим ризиком переломів та пацієнтів, які перенесли ортопедичні хірургічні втручання, а також міжнародних рекомендацій щодо профілактики й лікування стресових та остеопоротичних переломів, комбіновані добавки кальцію у дозі 1000 мг/добу та холекальциферолу (вітаміну D₃) у дозі 800 МО/добу є оптимальною стратегією для покращення процесів післяопераційного відновлення, прискорення зрощення переломів і профілактики повторних переломів [61-62].

Серед доступних солей кальцію карбонат, цитрат та гліцерофосфат характеризуються найбільшим відсотковим вмістом елементарного кальцію (таблиця). При цьому карбонат кальцію відзначається більшою дозою всмоктування елементарного кальцію серед усіх солей. Отже, для отримання однакової кількості елементарного кальцію необхідно прийняти вдвічі менше таблеток карбонату кальцію, ніж цитрату, тому прийом добавки карбонату кальцію забезпечує більший комплаєнс і є більш прийнятним (David I. et al., 1994; Palacios C. et al., 2020).

Критерієм вибору препарату кальцію перш за все мають служити якість, гарантована

Таблиця. Вміст елементарного кальцію в деяких солях кальцію та його біодоступність

Сіль кальцію	Вміст елементарного кальцію, мг/г солі	Біодоступність, %	Всмоктування кальцію, мг/г солі
Карбонат кальцію	400 (40%) ¹	27 ³	108
Цитрат кальцію	210 (21%) ¹	35 ³	74
Гліцерофосфат кальцію	191 (19%) ²	19 ²	36
Лактат кальцію	130 (13%) ¹	32 ¹	42
Глюконат кальцію	90 (9%) ¹	34 ¹	30
Трифосфат кальцію*	380 (38%) ¹	25 ³	95

• Найкращий показник вмісту елементарного кальцію (мг/г солі) має карбонат кальцію (40%).

• Карбонат кальцію має більшу дозу всмоктування елементарного кальцію – 108 мг/г солі порівняно з іншими солями, представленими в таблиці.

1. David I. Levenson, M.D. and Richard S. Bockman, M.D., Ph.D. A Review of Calcium Preparations. Lead Review Article. July 1994, p. 221-232.

2. Головач І.Ю. Фармакологічні і нефармакологічні напрямки сучасної стратегії профілактики остеопорозу і остеопоротичних переломів кісток. Науково-практичне видання для лікарів «Рациональна фармакотерапія», № 1 (18), 2011.

3. Cristina Palacios, Gabriela Cormick. Calcium-fortified foods in public health programs: considerations for implementation, 2020.

* Використовується в сільськогосподарській промисловості.



КІСТОЧКИ ТРЕБА НЕ ПЕРЕМІВАТИ, А ЗМІЦНЮВАТИ!

КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ

перші жувальні таблетки¹
зі смаком лимону, які містять

1000 мг кальцію + **800 МО вітаміну D₃**

**1 ТАБЛЕТКА
НА ДОБУ** 

- Допомогає усунути дефіцит кальцію та вітаміну D²
- Знижує ризик переломів³
- Покращує дотримання призначеної терапії^{4*}



*Приймання ЛЗ 1 таблетка 1 раз на добу. 1. Morion Data Q3 2017 в Україні. 2. Адаптовано з інструкції з медичного застосування лікарського засобу Кальцій-Д₃ Нікомед Остеофорте. 3. У пацієнтів старше 66 років при застосуванні комбінації кальцію 1000 мг та віт D 400 МО згідно з дослідженням Larsen ER et al. Vitamin D and Calcium Supplementation Prevents Osteoporotic Fractures in Elderly Community Dwelling Residents: A Pragmatic Population-Based 3-Year Intervention Study. JBMR 2004;19(3):370-8. 4. Saini SD et al. Am J Manag Care 2009;15(6):e22-e33. **КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ** (Р.П. № УА/12922/01/01 від 16.08.2018). **Діючі речовини:** 1 таблетка містить кальцію карбонату 2500 мг, що еквівалентно 1000 мг кальцію, холекальциферолу (вітаміну D₃) – 20 мкг (800 МО) у вигляді концентрату холекальциферолу 8 мкг. **Форма випуску:** таблетки жувальні. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні домішки. Кальцій, комбінації з вітаміном D та/або іншими препаратами. Код АТХ А12А Х. **Показання:** профілактика та лікування дефіциту кальцію та вітаміну D у дорослих пацієнтів з виявленим ризиком. Додаткове застосування вітаміну D та кальцію як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з ризиком розвитку дефіциту кальцію та вітаміну D. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату; тяжкий ступінь ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73м²); захворювання та/або стани, пов'язані з гіперкальціемією та/або гіперкальціурією; сечокам'яна хвороба (нефролітиаз); гіпервітаміноз D. **Побічні реакції:** Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують таким чином: нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (частота не визначена за даними). З ефекту імунної системи: невідомо – реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк гортані. З боку обміну речовин: нечасто – гіперкальціемія, гіперкальціурія. Дуже рідко – молочно-лужний синдром (часті позиви до сечовипускання, постійний головний біль, постійна відсутність апетиту, нудота або блювота, нетипова втома або слабкість, гіперкальціемія, алкалоз, ниркова недостатність) спостерігається тільки при передозуванні. З боку травної системи: рідко – запор, диспепсія, метеоризм, нудота, болі у животі, діарея. З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже рідко – свербіж, висипання, кропив'янка. Особливі групи пацієнтів: пацієнти з нирковою недостатністю – можливий ризик розвитку гіперфосфатемії, нефролітиазу та нефрокальцинозу. **Фармакологічні властивості:** Фармакодинаміка. Вітамін D₃ збільшує всмоктування кальцію в кишечнику. Застосування кальцію та вітаміну D₃ перешкоджає підвищенню рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ), яке спричиняє дефіцитом кальцію та призводить до підсилення кісткової резорбції (вимивання кальцію з кісток). Клінічне дослідження у госпіталізованих пацієнтів з дефіцитом вітаміну D показало, що щоденний прийом таблеток кальцію по 1000 мг та вітаміну D₃ у дозі 800 МО протягом 6 місяців нормалізував рівень 25-гідроксильованого метаболіту вітаміну D₃ і зменшував прояви вторинного гіперпаратиреозу та рівень лужних фосфатів. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник:** Такеда АС, Норвегія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА».

Уповноважений представник в Україні: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8. www.acino.ua

 **acino**

виробником, зручність застосування і хороша переносимість. Солі кальцію у якості монотерапії мають менш сильні абсорбтивні властивості порівняно з комбінацією їх із вітаміном D. Додатки кальцію та вітаміну D рекомендовані як доповнення до медикаментозної терапії остеопорозу за умови недостатнього споживання кальцію з їжею та/або ризику дефіциту вітаміну D (сильна рекомендація) (Клінічні рекомендації з профілактики та лікування остеопорозу – The National Osteoporosis Guideline Group, NOGG 2021).

В Україні для профілактики та лікування дефіциту кальцію та вітаміну D, а також як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із ризиком розвитку дефіциту кальцію та вітаміну D широко використовується препарат Кальцій-Д₃ Нікомед Osteoфорте.

Одна таблетка Кальцій-Д₃ Нікомед Osteoфорте містить 2500 мг кальцію карбонату, що еквівалентно 1000 мг кальцію, та 800 МО холекальциферолу (вітаміну D₃), що є оптимальним для коригування статусу кальцію та вітаміну D*. Завдяки вмісту у складі саме карбонату кальцію препарат Кальцій-Д₃ Нікомед Osteoфорте забезпечує більший рівень надходження елементарного кальцію в організм шляхом прийому лише 1 таблетки на добу* (на відміну від цитрату кальцію, який містить удвічі менше елементарного кальцію на 1 г солі у відсотковому співвідношенні до одиниці діючої речовини) (Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., 2010).

Кальцій-Д₃ Нікомед Osteoфорте є першими жувальними таблетками зі смаком лимона, які містять 1000 мг кальцію та 800 МО вітаміну D (Morion Data Q3 2017 в Україні).

Кальцій-Д₃ Нікомед Osteoфорте рекомендований до застосування як додаткове джерело кальцію і вітаміну D дорослим чоловікам і жінкам, а також літнім людям. Його можна використовувати під час вагітності та грудного вигодовування*. Кальцій-Д₃ Нікомед сприяє зниженню ризику переломів (Larsen E.R. et al., 2004) і поліпшенню мінеральної щільності кісток (Charu M.C. et al., 1992). Зручність застосування, сприятливий профіль безпеки й приємні смакові якості створюють необхідні умови для регулярного прийому препарату та забезпечення комплаєнсу.

Завдяки оптимальному вмісту кальцію і вітаміну D в одній таблетці, широкій доказовій базі та сприятливому профілю переносимості Кальцій-Д₃ Нікомед Osteoфорте може бути рекомендований для профілактики та лікування дефіциту кальцію й вітаміну D, терапії остеопорозу, покращення процесів післяопераційного відновлення пацієнтів після ортопедичного втручання, а також із метою запобігання повторним переломам.

Література

1. Van Staa T.P., Dennison E.M., Leufkens H.G. & Cooper C. (2001) Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 29, 517-522.
2. World Health Organization (1994) Study Group on Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening and Postmenopausal Osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series no. 84.
3. Moon A.S., Boudreau S., Mussell E., He J.K., Brabston E.W., Ponce B.A., Momaya A.M. Current concepts in vitamin D and orthopaedic surgery. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019; 105:375-382. doi: 10.1016/j.otsr.2018.12.006.
4. Nawabi D.H., Chin K.F., Keen R.W., Haddad F.S. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement: a cause for concern? *J Bone Joint Surg (Br)* 2010;92:496-499. doi: 10.1302/0301-620X.92B3.23535.
5. Maier G.S., Horas K., Seeger J.B., Roth K.E., Kurth A.A., Maus U. Is there an association between periprosthetic joint infection and low vitamin D levels? *Int Orthop.* 2014;38:1499-1504. doi: 10.1007/s00264-014-2338-6.
6. Maier G.S., Maus U., Lazovic D., Horas K., Roth K.E., Kurth A.A. Is there an association between low serum 25-OH-D levels and the length of hospital stay in orthopaedic patients after arthroplasty? *J Orthop Traumatol.* 2016;17:297-302. doi: 10.1007/s10195-016-0414-y.
7. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080S-1086S. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S.
8. Broe K.E., Chen T.C., Weinberg J., Bischoff-Ferrari H.A., Holick M.F., Kiel D.P. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55:234-239. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01048.x.
9. Ettehad H., Mirbolook A., Mohammadi F. et al. Changes in the serum level of vitamin D during healing of tibial and femoral shaft fractures. *Trauma Mon* 2014;19: e10946.
10. Seo E.G., Norman A.W. Three-fold induction of renal 25-hydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase activity and increased serum 24,25-dihydroxyvitamin D₃ levels are correlated with the healing process after chick tibial fracture. *J Bone Miner Res* 1997;12:598-606.
11. St-Arnaud R., Naja R.P. Vitamin D metabolism, cartilage and bone fracture repair. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:48-54.
12. Ormsby R.T., Findlay D.M., Kogawa M. et al. Analysis of vitamin D metabolism gene expression in human bone: evidence for autocrine control of bone remodelling. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144 Pt A:110-3.
13. Chen P., Cao Y., Duan X. et al. Bioavailable 25(OH)D level is associated with clinical outcomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma: An exploratory study. *Clin Nutr* 2021;40:157-65.
14. Brinker M.R., O'Connor D.P., Monla Y.T. et al. Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunions. *J Orthop Trauma* 2007;21:557-70.
15. Jesudason D., Need A.G., Horowitz M. et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Bone* 2002;31:626-30.
16. Pourfeizi H.H., Tabriz A., Elmi A. et al. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in nonunion of traumatic fractures. *Acta Med Iran* 2013;51:705-10.
17. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 357:266-281, 2007.
18. Institute of Medicine of the National Academies. Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
19. O'Donnell S., Cranney A., Horsley T. et al: Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review. *Am J Clin Nutr.* 88:1528-1534, 2008. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26415>.
20. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339: b3692.

* Адаптовано з інструкції для медичного застосування Кальцій-Д₃ Нікомед Osteoфорте.

21. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Orav E.J. et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
22. Maier G.S., Weissinger M., Rudert M., Roth K.E., Horas K. The role of vitamin D and vitamin D deficiency in orthopaedics and traumatology—a narrative overview of the literature. *Ann Transl Med*. 2021 Jun;9(11):942. doi: 10.21037/atm-21-779. PMID: 34350257; PMCID: PMC8263860.
23. Chapuy M.C., Meunier P.J. Prevention of secondary hyperparathyroidism and hip fracture in elderly women with calcium and vitamin D₃ supplements. *Osteoporos Int* 1996; 6 Suppl 3:60-3.
24. Arendt E.A., Agel J., Heikes C., Griffiths H. Stress injuries to bone in col-league athletes: a retrospective review of experience at a single institution. *Am J Sports Med*. 2003;31(6):959-968.
25. Hoenig T., Ackerman K.E., Beck B.R. et al. Bone stress injuries. *Nat RevDis Primers*. 2022;8(1):26.
26. Priemel M., von Demarus C., Klatt T.O. et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliaccross bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(2):305-312.32.
27. Rolvien T., Krause M., Jeschke A. et al. Vitamin D regulates osteocytosurvival and perilacunar remodeling in human and murine bone. *Bone*. 2017;103:78-87.
28. Angelina M.E., Gee A.O., Shindle M., Warren R.F., Rodeo S.A. The effect of vitamin D deficiency in athletes. *Am J Sports Med*. 2013;41(2):461-464.
29. Ruohola J.P., Laaksi I., Ylikomi T. et al. Association between serum 25(OH) D concentrations and bone stress fractures in Finnish youngmen. *J Bone Miner Res*. 2006;21(9):1483-1488.
30. McCabe M.P., Smyth M.P., Richardson D.R. Current Concept Review: Vitamin D and Stress Fractures. *Foot & Ankle International*. 2012;33(6):526-533. doi:10.3113/FAI.2012.0526.
31. Recker R., Davies M., Hinders S., Heaney R., Stegman M., Kimmel D. 1992 Bone gain in young adult women. *JAMA* 268: 2403-2408.
32. Boppart M., Kimmel D., Yee J., Cullen D. 1998 Time course of osteoblast appearance after in-vivo mechanical loading. *Bone* 23: 409-415.
33. Parfitt A. 2002 Targeted and nontargeted bone remodeling: Relationship to basic multicellular unit origination and progression. *Bone* 30: 5-7.
34. Bullen B., O'Toole M., Johnson K. 1999 Calcium losses resulting from an acute bout of moderate-intensity exercise. *Int J Sport Nutr* 9: 275-284.
35. Gordon C., DePeter K., Feldman H., Grace E., Emans J. 2004 Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158: 531-537.
36. Maier G.S., Jakob P., Horas K. et al. Vitamin D deficiency in orthopaedic patients: a single center analysis. *Acta Orthop Belg* 2013;79:587-91; Zhang H., Zhu X.H., Dong W. et al. Vitamin D Status and Patient Outcomes after Knee or Hip Surgery: A Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab* 2018;73:121-30.
37. Lim C., Roh Y.H., Kim S., Nam K.W. Preoperative Vitamin D Deficiency is Associated with Postoperative Functional Recovery and Complications after Hip Fracture Surgery. *J Bone Metab*. 2021 Nov; 28(4):333-338. doi: 10.11005/jbm.2.021.28.4. 333. *Epub* 2021 Nov 30. PMID: 34905680; PMCID: PMC8671027.
38. Nawabi D.H., Chin K.F., Keen R.W. et al. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement: a cause for concern? *J Bone Joint Surg Brit* 2010;92:496-9.
39. Lavernia C.J., Villa J.M., Iacobelli D.A. et al. Vitamin D insufficiency in patients with THA: prevalence and effects on outcome. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:681-6.
40. Lee A., Chan S.K.C., Samy W. et al. Effect of Hypovitaminosis D on Postoperative Pain Outcomes and Short-Term Health-Related Quality of Life After Knee Arthroplasty: A Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94: e1812.
41. Smith J.M., Cancellone J.M., Brockmeier S.F. et al. Vitamin D deficiency and total shoulder arthroplasty complications. *Shoulder Elbow* 2021;13:99-105.
42. Maier G.S., Horas K., Seeger J.B. et al. Is there an association between periprosthetic joint infection and low vitamin D levels? *Int Orthop* 2014;38:1499-504.
43. Emara A.K., Nageeb E., George J. et al. Hypovitaminosis D in lower extremity joint Arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop* 2020;21:109-16.
44. Li D.Y., Zhang K., Wang H., Zhuang Y., Zhang B.F., Zhang D.L. Preoperative Serum Calcium Level Predicts Postoperative Mortality in Older Adult Patients with Hip Fracture: A Prospective Cohort Study of 2333 Patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2023 Aug 31; 51:525-8610(23)00712-0. doi: 10.1016/j.jamda. 2023.08.004. *Epub* ahead of print. PMID: 37660723.
45. Kong Y., Han M., Lee M. et al. The Association of Calcium and Vitamin D Use With Implant Survival of Total Knee Arthroplasty: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Arthroplasty* 2021;36:542-9.e3.
46. Jansen J., Tahmassebi J., Haddad F.S. Vitamin D Deficiency Is Associated With Longer Hospital Stay And Lower Functional outcome After Total Knee Arthroplasty. *Acta Orthop Belg* 2017;83:664-70.
47. Matteo Briguglio, Giovanni Lombardi, Veronica Sansoni, Silvia Perego, Vito De Gennaro Colonna, Daniele Stella, Chiara Colombo, Marika Bonadies, Giuseppe De Blasio, Giuseppe Banfi, Maurizio Turletti. Vitamin D, cardio-inflammation, and endothelial dysfunction in older adults after orthopedic surgery: Results from an open-label trial to ameliorate cardiac function. *Nutrition Clinique et Metabolisme*, Volume 34, Issue 4, 2020, Pages 313-318, ISSN 0985-0562, <https://doi.org/10.1016/j.nupar. 2020.06.003>.
48. Klaus K. Witte, Rowena Byrom, John Gierula, Maria F. Paton, Haqael A. Jamil, Judith E. Lowry, Richard G. Gillott, Sally A. Barnes, Hemant Chumun, Lorraine C. Kearney, John P. Greenwood, Sven Plein, Graham R. Law, Sue Pavitt, Julian H. Barth, Richard M. Cubbon, Mark T. Kearney. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 67, Issue 22, 2016, Pages 2593-2603, ISSN0735-1097, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.508>.
49. Hsia J., Heiss G., Ren H., Allison M., Dolan N.C., Greenland P., Heckbert S.R., Johnson K.C., Manson J.E., Sidney S., Trevisan M. Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007 Feb 20; 115(7): 846-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.673491. *Erratum in: Circulation*. 2007 May 15;115(19): e466. PMID: 17309935.
50. Zhang Y., Li Y., Liu J. et al. Association of vitamin D or calcium supplementation with cardiovascular outcomes and mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis. *J Nutr Health Aging* 2021; 25(2): 263-270.
51. Kittithaworn A., Toro-Tobon D., Sfeir J.G. Cardiovascular benefits and risks associated with calcium, vitamin D, and antiresorptive therapy in the management of skeletal fragility. *Womens Health (Lond)*. 2023 Jan-Dec; 19: 17455057231170059. doi: 10.1177/17455057231170059. PMID: 37129172; PMCID: PMC10159251.
52. Elamin M.B., Abu Elnour N.O., Elamin K.B. et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1931-1942.
53. Curhan G.C., Willett W.C., Knight E.L., Stampfer M.J. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med*. 2004 Apr 26;164(8):885-91. doi: 10.1001/archinte.164.8.885. PMID: 15111375.
54. Hall W.D., Pettinger M., Oberman A., Watts N.B., Johnson K.C., Paskett E.D., Limacher M.C., Hays J. Risk factors for kidney stones in older women in the southern United States. *Am J Med Sci*. 2001 Jul;322(1):12-8. doi: 10.1097/00000441-200107000-00003. PMID: 11465241.
55. Clynes M.A., Harvey N.C., Curtis E.M., Fuggle N.R., Dennison E.M., Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull*. 2020;133(1):105-17. doi: 10.1093/bmb/ldaa005.
56. Burge R., Dawson H.B., Solomon D.H. et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res*. 2007;22(3): 465-75. doi: 10.1359/jbmr.061113.
57. Loggers S.A.L., Joosse P., Jan P.K. Outcome of pubic rami fractures with or without concomitant involvement of the posterior ring in elderly patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;45:1021-9. doi: 10.1007/s00068-018-0971-2.
58. Osteoporosis Group of Orthopedic Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporotic fractures. *Chin J Orthop*. 2017;37(1):1-10. doi: 10.3760/cma.j.issn. 0253-2352.2017. 01.001.
59. Suhm N., Egger A., Zech C., Eckhardt H., Morgenstern M., Gratz S. Low acceptance of osteoanabolic therapy with parathyroid hormone in patients with fragility fracture of the pelvis in routine clinical practice: a retrospective observational cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020;140(3):321-9. doi: 10.1007/s00402-019-03241-4.
60. Zhang J., Zhang L., Li C., Chai W., Zhang L., Chen H., Zhang W., Hou Z., Chen B., Sun T., Tang P., Zhang Y. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Fragility Fractures of the Pelvis. *Orthop Surg*. 2023 Sep; 15(9): 2195-2212. doi: 10.1111/os.13755. *Epub* 2023 Jul 12. PMID: 37435891; PMCID: PMC10475682.
61. LeBoff M.S., Greenspan S.L., Insogna K.L., Lewiecki E.M., Saag K.G., Singer A.J. et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33:2049-102.
62. Tang B.M., Eslick G.D., Nowson C., Smith C., Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 Aug 25; 370(9588): 657-66. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61342-7. *Erratum in: Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844):806. PMID: 17720017.

Підготувала Дарина Чернікова