

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ



Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

20 14 г.

Регистрационный № 013-0214

МЕТОД ПРИМЕНЕНИЯ БИСФОСФОНАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С НЕСОВЕРШЕННЫМ ОСТЕОГЕНЕЗОМ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Министерство здравоохранения Республики Беларусь.

АВТОРЫ: к.м.н. А.С. Почкайло, к.м.н. И.В. Наумчик, д.м.н., профессор В.Ф. Жерносек, д.м.н., профессор Э.В. Руденко, к.м.н. О.В. Карась, Л.А. Легкая, Е.В. Ламеко.

Минск, 2014

ЦЕЛЬ РАЗРАБОТКИ

Организация и унификация медикаментозного лечения детей, страдающих несовершенным остеогенезом (НО), с применением лекарственных средств (ЛС) из группы бисфосфонатов (БФ) на основе памидроновой (ПмК) и золедроновой кислот (ЗлК).

УРОВЕНЬ ВНЕДРЕНИЯ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Республиканский, областной уровни (стационарные организации здравоохранения, оказывающие специализированную медицинскую помощь детям).

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ

Стандартное оборудование для инфузионной терапии, ЛС на основе ПмК, ЗлК, ЛС на основе глюконата (хлорида) кальция (Са), 0,9% раствор NaCl для парентерального введения, ЛС на основе Са и витамина Д для перорального приёма (капсулы, таблетки, капли), ЛС на основе парацетамола и ибупрофена (сироп, свечи, таблетки).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение среднетяжёлых и тяжёлых форм НО у детей, обусловленного нарушением синтеза коллагена I типа (см. прил. 1).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Соответствуют противопоказаниям к применению ЛС на основе ПмК, ЗлК (за исключением категории «детский возраст»). Не подлежат лечению ЛС на основе БФ дети с лёгкими формами НО. От применения БФ необходимо воздержаться в следующих случаях:

- при выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 30-35 мл/мин);
- при аллергических реакциях и непереносимости любого из компонентов ЛС;
- при отсутствии эффекта от предшествующего лечения ЛС на основе БФ;
- при наступлении тяжёлых побочных эффектов от предшествующих курсов лечения БФ;
- при некорригированной гипокальциемии, дефиците витамина Д, неизвестном статусе обеспеченности Са и витамином Д до лечения БФ;
- при планировании/выявлении беременности, лактации;
- до и после травматолого-ортопедических хирургических вмешательств на костной ткани – до момента полного заживления в зоне вмешательства (обычно – в течение 4-6 месяцев);
- после хирургических стоматологических вмешательств (до полного заживления в зоне вмешательства).

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Общее представление о медикаментозном лечении НО, его целях, задачах, принципах организации

Основной принцип применения ЛС на основе БФ в лечении НО у детей – их *назначение только после окончательной верификации диагноза*. Диагностика НО организуется в соответствии с классификацией, методами и критериями (см. прил. №№ 1 и 2), а также инструкцией по применению «Способ комплексной диагностики низкой костной массы и остеопороза у детей и молодых взрослых» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 13.02.2009 г., регистрационный № 154-1208).

Назначение БФ *показано только при среднетяжёлом и тяжёлом течении НО*. Критериями степени тяжести служат (отдельно или в совокупности): количество, частота возникновения, локализация переломов, наличие и выраженность болевого синдрома, наличие и степень выраженности костных деформаций, степень снижения костной массы и плотности по результатам рентгеновской остеоденситометрии, выраженность нарушений костного метаболизма, степень нарушения качества жизни и физической активности пациента и др. Примером определения среднетяжёлого или тяжёлого течения НО и нуждаемости в терапии БФ является: наличие I, III или IV типов заболевания в сочетании с 3-мя и более переломами (включая переломы позвонков) в предшествующие осмотру 2 года или деформациями конечностей, требующими хирургической коррекции. Примером определения лёгкого течения НО являются следующие критерии: 2 и менее перелома в год при отсутствии компрессионных переломов позвонков и деформаций длинных костей.

При наличии показаний и исключении противопоказаний к применению БФ *лечение ребёнка должно начинаться в максимально ранние сроки, сразу после установления диагноза и комплексного обследования*. Раннее начало лечения повышает качество жизни, позволяя уменьшить количество переломов и последующих деформаций, требующих коррекции.

Введение БФ детям с НО должно осуществляться в стационарных условиях в организации здравоохранения, оказывающей специализированную медицинскую помощь детям, при условии комплексного предварительного клинического лабораторного и инструментального обследования, текущего и последующего диспансерного наблюдения.

В соответствии с общемировой практикой при применении БФ у детей следует обеспечить исчерпывающее предварительное информирование в доступной форме законных представителей (родителей, усыновителей, опекунов, попечителей) и самого ребёнка о цели, эффективности, безопасности, прогнозируемых результатах, возможных рисках лечения БФ, необходимости и допустимости использования полученных в процессе лечения данных в научных и образовательных целях. В последующем следует организовать *оформление письменного добровольного информированного согласия совершеннолетнего пациента, а для несовершеннолетних пациентов – одного из его законных представителей на применение в лечении БФ* (см. образец – в прил. № 4). Применение БФ в лечении НО у детей также должно быть одобрено действующими комитетами по этике.

Основными целями и задачами лечения НО у детей являются:

- обеспечение нормального роста и развития ребёнка, расширение двигательной активности, повышение качества его жизни, социальной адаптации;
- купирование болевого синдрома;
- предотвращение впервые возникших и последующих переломов, оказание помощи при произошедшем переломе (переломах), профилактика и коррекция костных деформаций;
- замедление или прекращение потери (в перспективе – достижение прироста) костной массы и плотности, нормализация процессов костного метаболизма и формирования пиковой костной массы;
- лечение экстраскелетных проявлений НО и сопутствующих заболеваний.

Показаниями к госпитализации при НО у детей являются:

- впервые выявляемое заболевание (обследование, верификация диагноза, подбор лечения);
- возникновение перелома (переломов) у ребёнка с ранее верифицированным диагнозом (оказание травматологической помощи, пересмотр лечения);
- проведение лечения БФ (определение показаний, исключение противопоказаний, предварительное обследование, мониторинг в процессе лечения) или планового травматолого-ортопедического лечения (корректирующие остеотомии, установка ортопедических устройств и др.);
- диагностика и лечение экстраскелетных проявлений НО, сопутствующей основному заболеванию патологии (проводится в соответствии с действующими стандартами и протоколами);
- при стабилизации состояния по основному заболеванию – плановая госпитализация в соответствии с планом диспансерного наблюдения для контроля состояния и медицинской реабилитации.

Мероприятия перед началом и в процессе лечения БФ у детей с НО

Обоснование и регистрация лечения в медицинской документации. Принятие решения о лечении БФ требует проведения полного комплекса диагностических мероприятий для верификации заболевания, явившегося показанием к лечению БФ, с регистрацией диагноза, обоснованием применения БФ в медицинской документации, оформлением информированного согласия представителей ребёнка.

Оценка состояния пациента между курсами лечения. При повторных госпитализациях для продолжения инфузионного введения БФ осуществляется сбор анамнеза и комплексное обследование для оценки динамики состояния пациента, решения вопроса о продолжении/прекращении медикаментозного лечения.

Оценка и коррекция стоматологического статуса. Проводится всем пациентам – регулярно (вне лечения БФ), перед первой инфузией БФ, далее – регулярно (в процессе лечения БФ). Приблизительно в 50% случаев НО (особенно – тяжёлому) сопутствует несовершенный дентиногенез, сопровождающийся стоматологическими и ортодонтическими проблемами, требующими специализированного наблюдения. До начала лечения БФ проводятся: санация активных очагов инфекции, устранение очагов высокого риска развития инфекционного процесса, необходимые общестоматологические и ортодонтические хирургические вмешательства в полости рта. Лечение БФ начинается не ранее объективного подтверждения заживления в зоне вмешательства. Проводится текущая и последующая профилактика патологических процессов в ротовой полости, которые могут потребовать хирургического или терапевтического лечения в период планируемого лечения БФ (обучение гигиене, технике чистки зубов, подбор зубной щётки и др.).

Планирование травматолого-ортопедического хирургического лечения. Осуществляется анализ анамнеза, документации в отношении проведенного ранее оперативного ортопедического лечения (корректирующие остеотомии и др.). Применение БФ сопровождается замедлением заживления после хирургической коррекции костных деформаций (но не переломов), что требует воздержания от применения БФ на протяжении 4-6 месяцев до планируемого или после проведенного вмешательства (после вмешательства лечение БФ может быть начато и ранее – после рентгенологического подтверждения заживления).

Исключение беременности (у девочек фертильного возраста). НО не сопровождается нарушением фертильности. У девочек фертильного возраста, которым планируется назначение БФ, необходимо подтверждение/исключение беременности перед началом (и в процессе)

лечения ввиду потенциального тератогенного влияния БФ. При подтверждении беременности лечение БФ не начинается (прекращается). Сексуально-активным подросткам на период лечения БФ следует рекомендовать меры предохранения от наступления беременности.

Лабораторное тестирование. Обязательный объем лабораторного тестирования перед началом лечения БФ (далее – перед каждым курсом терапии) включает:

- биохимический анализ крови (общий белок, общий и ионизированный Са (коррекция по альбумину – по показаниям), Р, Mg, Na, К, мочевины, креатинин, АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза);

- биохимические маркеры костного метаболизма (активность общей щелочной фосфатазы, остеокальцин, поперечносшитые карбокситерминальные телопептиды коллагена I типа (β -Cross Laps) в крови, дезоксипиридинолин (при возможности определения) в моче) – кратность определения устанавливается индивидуально, по показаниям;

- кальциурия (количественное определение Са в суточной (утренней) моче, кальций/креатининовый коэффициент утренней мочи);

- общий анализ крови (включая гемоглобин, гематокрит, тромбоциты);

- общий анализ мочи;

- гормональный профиль (паратиреоидный гормон, иные гормоны – по показаниям).

Инструментальное обследование. Обязательный объем перед началом лечения (по показаниям – в процессе лечения) включает:

- определение костного возраста (рентгенография недоминантной кисти);

- рентгеновскую остеоденситометрию (регионы интереса – поясничный (L₁-L₄) отдел позвоночника, программа «total body less head»),

повторные исследования в процессе лечения показаны каждые 6-12 месяцев;

– стандартную рентгенографию отделов скелета (топика и кратность – по показаниям);

– УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза (повторяется ежегодно, по показаниям – чаще);

– электрокардиографию.

Применение пероральных форм БФ требует исходного проведения фиброэзофагогастродуоденоскопии с повторением исследования в процессе лечения. По показаниям (возникновение жалоб и др.) проводится перед началом или в ходе лечения парентеральными формами БФ.

Консультации специалистов. Комплексное обследование осуществляется мультидисциплинарной командой специалистов, включая врача-медицинского генетика, врача-ортопеда, врача-стоматолога, врача-невролога, врача-окулиста, врача-оториноларинголога, врача-реабилитолога, иных (по показаниям) специалистов. Перед и в процессе лечения пациент наблюдается врачом-педиатром, специализирующимся в сфере детского остеопороза.

Оценка статуса обеспеченности витамином Д и Са. Исследование статуса обеспеченности витамином Д и Са, коррекция их дефицита обязательны у всех пациентов перед лечением БФ. Необходимо соблюдение фортифицированной ими диеты, назначение ЛС с Са и витамином Д, перед лечением и в процессе терапии БФ во избежание ряда их побочных эффектов (гипокальциемия и др.), для усиления эффективности лечения.

Сывороточная концентрация $25(\text{ОН})\text{D}_{\text{total}}$ является главным критерием, отражающим статус обеспеченности организма витамином Д.

Диагностические пороги концентрации $25(\text{OH})\text{D}_{\text{total}}$ и их интерпретация представлены в приложении № 3.

Идентифицированный дефицит витамина Д требует назначения ЛС в дозах, превышающих рекомендованные в общей здоровой популяции (см. прил. № 5). В соответствии с Practical guidelines for supplementation of vitamin D and treatment of deficits in Central Europe при уровне $25(\text{OH})\text{D}_{\text{total}}$ менее 20 нг/мл рекомендованы следующие лечебные дозы витамина Д (при избыточной массе/ожирении пациента применяют дозы, близкие к верхним границам указанного диапазона):

- новорождённые (до 1 месяца) – 1000 МЕ/сут;
- дети 1-12 месяцев – 1000-3000 МЕ/сут;
- дети 1-18 лет – 3000-5000 МЕ/сут.

Длительность лечения составляет 1-3 месяца в зависимости от степени тяжести дефицита витамина Д. ***После достижения лабораторно подтверждённых целевых концентраций обеспеченности витамином Д (30-50 нг/мл) устанавливается поддерживающая доза.*** Применяют зарегистрированные в республике изолированные ЛС, содержащие нативные формы витамина Д. По показаниям применяют изолированные ЛС на основе солей кальция с максимальным элементарным его содержанием, а также комбинированные ЛС, содержащие кальций и витамин Д. При их применении рекомендуется соблюдать ряд общих принципов, позволяющих повысить эффективность и безопасность (прил. № 6).

В соответствии с Practical guidelines for supplementation of vitamin D and treatment of deficits in Central Europe ЛС на основе активных метаболитов витамина Д не должны применяться для коррекции дефицита витамина Д (показаны при нарушениях процессов гидроксилирования витамина Д в почках).

Дозирование БФ при лечении детей с НО

Дозирование БФ в лечении НО осуществляется в соответствии с применяемым протоколом лечения. Суммарная годовая доза по ПмК согласно наиболее распространённому из протоколов составляет 9 мг/кг/год (см. таб. 1). Различия в частоте введения в зависимости от возраста связаны с разной скоростью костного ремоделирования: у младших детей она выше, чем у старших. Необходимость половинного уменьшения дозы ЛС при первой инфузии обусловлена оценкой переносимости, максимальной вероятностью ряда побочных эффектов при первом введении, стремлением к минимизации риска побочных эффектов.

Таблица 1

Дозирование ЛС на основе ПмК у детей с НО

Возраст ребёнка	Доза ПмК	Частота введения
Младше 2-х лет	По 0,5 мг/кг/сут, три последующих дня, в виде однократной инфузии, в течение 4 часов.	Каждые 2 месяца
2-3 года	По 0,75 мг/кг/сут, три последующих дня, в виде однократной инфузии, в течение 4 часов.	Каждые 3 месяца
Старше 3-х лет	По 1 мг/кг/сут (но не более 60 мг/сут), три последующих дня в виде однократной инфузии, в течение 4 часов.	Каждые 4 месяца

Примечание: во время первой инфузии первого цикла лечения ПмК назначается в половинной дозе.

Особенности дозирования ПмК у детей до 2-х лет связаны с отмеченными в этой возрастной категории случаями развития респираторных нарушений (бронхоспазм и др., обычно – на второй день первого цикла) в процессе лечения. У детей этого возраста, исходно имеющих острые респираторные нарушения, избегают лечения ПмК до их ликвидации. При необходимости проведения лечения ПмК детям до 2-х лет, имеющим такие нарушения на момент начала лечения, в течение всех

3-х дней первого цикла лечения рассчитывается единая уменьшенная доза – 0,125 мг/кг/сут. При втором цикле лечения доза составляет половину от обычной: в первый день – 0,125 мг/кг/сут, во второй и третий дни – 0,25 мг/кг/сут. При последующих циклах применяется расчёт полной дозы (как указано в таб. 1). При наличии респираторных нарушений у детей до 2-х лет в анамнезе, при первом цикле введения ПмК её доза на 1 инфузию рассчитывается: в первый день – 0,125 мг/кг/сут, во второй и третий дни первого цикла – 0,25 мг/кг/сут, в последующие циклы – полная доза (см. таб. 1).

В лечении детей с НО в качестве альтернативы ПмК применяются также ЛС на основе ЗлК, требующие меньшей длительности инфузии и кратности введения. Наиболее широко у детей с НО применяется режим дозирования ЗлК, указанный в таб. 2.

Таблица 2

Дозирование ЛС на основе ЗлК у детей с НО

Возраст ребёнка	Доза лекарственного средства	Частота введения
1-3 года	По 0,025 мг/кг, рассчитанная доза разводится в 50 мл 0,9% раствора NaCl и вводится в виде однократной инфузии в течение 30-45 минут.	Каждые 3 месяца
Старше 3-х лет	По 0,05 мг/кг, рассчитанная доза разводится в 50 мл 0,9% раствора NaCl и вводится в виде однократной инфузии в течение 30-45 минут.	Каждые 4 месяца

Примечание: во время первой инфузии ЗлК назначается в половинной дозе.

Общие принципы организации инфузии БФ у детей с НО

Разведение ЛС, содержащего БФ, не должно противоречить прилагаемой к ЛС инструкции по применению. В качестве инфузионной среды используется физиологический раствор NaCl. Для разведения и инфузии ЛС, содержащих БФ, запрещено использовать

кальцийсодержащие растворы (например, раствор Рингера). Разведение и скорость инфузии ПмК в соответствии с наиболее распространённым протоколом лечения представлены в таб. 3 (максимальная концентрация – 0,1 мг/мл).

Таблица 3

Разведение и скорость инфузии ПмК у детей с НО

Доза, мг/сут	Разведение, мл 0,9% раствора NaCl	Скорость введения, мл/час
0,0-5,0	50	15
5,1-10,0	100	30
10,1-15,0	150	45
15,1-25,0	250	75
25,1-50,0	500	150
50,1-60,0	600	180

У части пациентов с НО отмечается повышенная ломкость стенки сосудов, дефекты в системе коагуляции, что осложняет обеспечение венозного доступа.

Перед началом инфузии показан контроль и обеспечение адекватной гидратации пациента. Применение парентеральных форм БФ при наличии дегидратации увеличивает риск развития побочных эффектов со стороны почек. При выявлении дегидратации перед инфузией БФ показана пероральная/парентеральная регидратация по общепринятой методике.

Следует ограничить (отменить – при наличии возможности) применение ЛС с потенциальным нефротоксичным эффектом и диуретиков в период лечения БФ.

Длительность назначения БФ у детей с НО

Установлено, что максимальный терапевтический эффект на костную ткань при применении БФ достигается в первые 2-4 года от

начала лечения с последующим его ослаблением. Алгоритм определения длительности лечения БФ представлен ниже.

Алгоритм определения длительности лечения БФ при НО у детей



ВОЗМОЖНЫЕ ОШИБКИ, ОСЛОЖНЕНИЯ, ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

Применение ЛС на основе БФ в лечении детей с НО может сопровождаться манифестацией ряда побочных эффектов. Неукоснительное соблюдение содержащихся в инструкции указаний позволяет минимизировать риск их возникновения. По времени возникновения в процессе применения БФ различают быстровозникающие (краткосрочные) и отдалённые побочные эффекты.

Первые развиваются в течение часов-дней после начала введения БФ. Отдалённые побочные эффекты могут манифестировать на протяжении месяцев-лет в процессе (или после окончания) применения БФ.

Краткосрочные побочные эффекты БФ

Транзиторная гипокальциемия, гипофосфатемия, гипомagneзиемия, повышение уровня ПТГ. Сравнительно частый побочный эффект. Как правило, отмечается в первые 72 ч после первой инфузии первого цикла лечения. Редко повторяется при последующих введениях (при повторении – выражен слабее). Возможны клинические проявления, свойственные гипокальциемии (парестезии, дизартрия, судороги и др.). Как правило, не служит основанием для остановки (отмены) лечения. Гипокальциемия ниже 1,9 ммоль/л (и/или сопровождающаяся клиническими проявлениями) требует коррекции ЛС на основе Са для парентерального введения в соответствии с инструкциями по применению и действующими протоколами помощи при гипокальциемических состояниях у детей. Профилактика – отказ от введения БФ при выявленной гипокальциемии, дефиците витамина Д, неопределённом статусе обеспеченности Са и витамином Д. Необходимо определение исходного статуса обеспеченности витамином Д и Са, его коррекция до начала лечения, мониторинг и поддержание оптимальной обеспеченности – в процессе лечения БФ. При первой инфузии – назначение БФ в половинной дозе.

Острофазовые реакции. Включают «гриппоподобные» симптомы (лихорадка, головная боль, тошнота, рвота, сыпь, тахикардия, боль в костях и суставах и др.). Могут сопровождаться незначительной лимфопенией. Чаще возникают в течение первых 3-х суток с момента первого введения БФ. При последующих введениях возникают редко (если и возникают, выраженность их слабее). Предположительно связаны

с активацией Т-клеток, высвобождением провоспалительных цитокинов. Длительность реакций, чаще всего, не превышает 24 ч. Для купирования острофазовых реакций назначают НПВС (парацетамол, ибупрофен) в стандартной педиатрической дозе. Может рекомендоваться профилактическое назначение указанных НПВС в стандартных дозах на весь период первого цикла лечения (когда возникновение острофазовых реакций наиболее вероятно). При первой инфузии рекомендовано назначение БФ в половинной дозе.

Интермиттирующая изолированная гипербилирубинемия.

Отмечена у детей с НО после введения как ЗЛК, так и ПМК. Необходим мониторинг до и в процессе лечения; клиническая значимость неясна.

Мышечно-скелетная боль. Возникновение костных, мышечных или суставных болей является одним из сравнительно частых эффектов, редко носит тяжёлый характер. Манифестируют, как правило, спустя сутки (иногда – несколько месяцев) после начала терапии. Купируются после прекращения введения ЛС, но могут возобновляться при повторном курсе лечения. Интенсивные боли могут потребовать отмены лечения.

Респираторные нарушения. Описаны при первом парентеральном применении ПМК у детей раннего возраста с НО. Более низкие дозы БФ, рекомендованные для раннего возраста, снижение дозы на 50% при первой инфузии, симптоматическая терапия (при их манифестации), позволяют предупреждать и купировать их развитие.

Нефротоксичность. У детей до настоящего времени случаев нефротоксичности при применении БФ не отмечено. Факторы риска: исходные (до лечения БФ) нарушения функции почек, сочетанное применение БФ с потенциально нефротоксичными ЛС и диуретиками, инфузионная терапия БФ на фоне дегидратации любого генеза, превышение рекомендованной скорости инфузии и рекомендованной

дозы БФ. БФ противопоказаны к применению при клиренсе креатинина менее 30-35 мл/мин. Необходимо строго придерживаться рекомендованной длительности инфузии, запрещено болюсное введение. При возникновении – отмена БФ, лечение в соответствии с действующими протоколами и стандартами. Решение о возобновлении лечения принимается индивидуально, после нормализации уровней мочевины, креатинина.

Желудочно-кишечные нарушения. Включают тошноту, рвоту, диспептические явления, абдоминальные боли, раздражение, изъязвление пищевода и желудка. Чаще встречаются при пероральном применении БФ. Одновременное с БФ применение стероидных ЛС и НПВС усиливает риск. Профилактика заключается в тщательном сборе анамнеза, выполнении ФЭГДС верхних отделов ЖКТ перед пероральным назначением БФ, обучении пациента правилам приёма пероральных БФ. При возникновении – отмена БФ, лечение в соответствии с действующими протоколами.

Офтальмологические нарушения. Отмечены единичные случаи переднего увеита, конъюнктивита при лечении алендроновой кислотой и ПмК. При возникновении – отмена БФ, консультация окулиста, терапия – в соответствии с действующими протоколами.

Фибрилляция предсердий. В настоящее время нет данных о случаях фибрилляции предсердий или иных нарушений ритма у детей при применении БФ. При возникновении – отмена БФ, лечение – в соответствии с действующими протоколами неотложной помощи у детей.

Анафилактические реакции. Риск возникновения невысок, выше – при парентеральном введении. При возникновении – остановка инфузии с сохранением венозного доступа, оказание помощи в соответствии с действующими протоколами оказания неотложной помощи детям.

Отдалённые побочные эффекты БФ

Связаны с накоплением и длительным сохранением БФ в костной ткани, последующим их высвобождением из скелета при костном ремоделировании.

Избыточная супрессия и неполная реактивация костной резорбции. Могут наблюдаться спустя длительное время после окончания лечения; могут лежать в основе других отдалённых эффектов БФ.

Тератогенность. Не установлено тератогенного влияния БФ у человека при их применении перед или во время беременности. Однако, применение БФ противопоказано при беременности ввиду недостатка данных об их безопасности. Следует убедиться в отсутствии беременности при назначении БФ. Необходимо информировать пациента и законных представителей о накоплении и последующем длительном высвобождении БФ из костной ткани после окончания лечения, что может оказывать потенциальное тератогенное влияние. Вместе с тем, прекращение лечения может сопровождаться существенным ухудшением состояния, что требует индивидуального подхода и совместного решения о целесообразности продолжения лечения.

Метафизальные полосы («зебра»-линии) и ятрогенный остеопетроз. У детей, продолжающих расти в процессе лечения БФ, образуются характерные R-признаки в виде метафизальных полос (поперечно расположенные линии повышенной плотности в метафизах, соответствующие количеству курсов лечения). Не представляют клинического значения. Остеопетроз описан при значительном превышении рекомендуемой дозы ПмК.

Замедление заживления в месте остеотомии. БФ способны замедлять заживление кости в местах остеотомии (при заживлении спонтанных переломов этого эффекта не отмечено). Необходимо

соблюдать интервалы между применением БФ и хирургическим ортопедическим лечением.

Рост. Задержка линейного роста выявлена у лабораторных животных при применении некоторых БФ. Не отмечено негативного влияния БФ на рост человека в рекомендованных дозах (в ряде исследований отмечено позитивное влияние БФ на рост детей с НО).

Рак пищевода. Не описан у детей до настоящего времени. Редко встречается у взрослых, преимущественно – при применении пероральных БФ. Профилактика – соблюдение правил приёма пероральных БФ.

Остеонекроз челюсти. Лечение БФ может осложняться развитием БФ-индуцированного остеонекроза челюсти (у детей до настоящего времени – не отмечен). Чаще – нижней, чем верхней челюсти (2:1). Факторами риска развития остеонекроза челюсти являются: плохая гигиена полости рта, развитие в полости рта инфекционно-воспалительных процессов, травма челюсти, удаление зуба, другие хирургические вмешательства в полости рта в процессе лечения БФ, применение парентеральных форм БФ, сопутствующая онкологическая патология, применение ГКС, химиотерапии, лучевой терапии, курение. Профилактика – устранение факторов риска.

Повышенный риск переломов после прекращения лечения. Риск локализованной хрупкости кости на границах между участками костной ткани, подвергшимися лечению БФ, и участками новой костной ткани, образовавшейся после окончания лечения БФ. Вопрос о целесообразности продолжения лечения БФ ребёнка до окончания процессов роста продолжает обсуждаться.

ПРИЛОЖЕНИЯ К ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Приложение 1

Классификация НО у детей

НО, обусловленный нарушением синтеза коллагена I типа (по D. Silence)

НО I типа: классический недеформирующий с голубыми склерами.

ОМIM (каталог Online Mendelian Inheritance in Man) – 166200.

Ген – COL1A1.

Локализация – 17q21.33.

Тип наследования – аутосомно-доминантный, в результате мутации de novo или наследования от родителя.

Частота – 3-4:100 000.

Клинические проявления:

- наиболее лёгкая форма, составляет около 50 % от всех случаев НО;
- количество переломов относительно небольшое, чаще возникают в раннем детском возрасте, после завершения периода роста частота переломов существенно уменьшается, деформации отсутствуют или минимальные;
- возможны компрессионные переломы позвонков, хронические боли, интервалы между переломами очень вариабельны;
- голубые склеры;
- рост – в пределах возрастной нормы, но пациент может быть ниже других родственников в семье;
- тугоухость чаще развивается у молодых взрослых, реже в детском возрасте;
- несовершенный дентиногенез;
- в культуре фибробластов снижено количество коллагена I типа, структура его нормальная;
- возможна задержка моторного развития, мышечная гипотония, слабость суставов и связок.

НО II типа: перинатально летальный.

ОМIM – 166210.

Ген – COL1A1, COL1A2.

Локализация – 17q21.33, 7q21.3.

Тип наследования – аутосомно-доминантный, в результате мутации de novo.

Частота – 1-2:100 000.

Клинические проявления:

- наиболее тяжелая форма;
- внутриутробные переломы трубчатых костей, позвонков, черепа;
- пренатальная гипоплазия;
- при рождении – выраженное укорочение и деформация конечностей, узкая грудная клетка, мягкие кости черепа;
- рентгенологические признаки – отсутствие/снижение минерализации костей черепа, платиспондилия, короткие широкие бедренные кости, короткие широкие ребра, деформация длинных трубчатых костей;
- склеры – темно-голубые или серые;
- гипоплазия легких;
- нарушение дыхания;
- макроцефалия, редко – микроцефалия;

• летальный исход в первые дни/недели жизни в основном – в связи с дыхательной и сердечной недостаточностью.

НО III типа: с прогрессирующими деформациями.

ОМIM – 259420.

Ген – COL1A1, COL1A2.

Локализация – 17q21.33, 7q21.3.

Тип наследования – аутосомно-доминантный, в результате мутации de novo или наследования от родителя.

Частота – 1-2:100 000.

Клинические проявления:

- течение – тяжелое или среднетяжелое, количество переломов варьирует довольно широко;
- внутриутробные переломы трубчатых костей;
- у новорождённых – умеренное укорочение конечностей, сужение грудной клетки, мягкие кости свода черепа;
- возможны множественные переломы длинных трубчатых костей и ребер при рождении;
- респираторные нарушения и проблемы с кормлением в периоде новорождённости;
- прогрессирующая деформация длинных трубчатых костей в результате частых переломов; выраженная низкорослость (рост взрослых пациентов в среднем – 102 см);
- компрессионные переломы позвонков, прогрессирующий сколиоз, деформация грудной клетки;
- нарушение структуры зон роста – область метафизов и эпифизов в виде «попкорна»;
- голова – относительно большая по сравнению с размерами тела;
- треугольное лицо, размеры мозгового черепа больше лицевого;
- окраска склер – нормальная, голубая или серая;
- несовершенный дентиногенез – у части пациентов;
- характеризуется нарушением структуры и уменьшением количества коллагена

I типа в костном матриксе.

НО IV типа: переменный с нормальными склерами.

ОМIM – 166220.

Ген – COL1A1, COL1A2.

Локализация – 17q21.33, 7q21.3.

Тип наследования – аутосомно-доминантный, в результате мутации de novo или наследования от родителя.

Частота – 3-4:100 000.

Клинические проявления:

- тяжесть проявлений варьирует от относительно лёгкой с небольшим количеством переломов, до тяжелой (как при типе III);
- склеры – светло-голубые (у грудных детей), светлеют с возрастом;
- задержка роста – от умеренной до выраженной;
- деформации длинных трубчатых костей выражены умеренно;
- укорочение плечевых и бедренных костей;
- переломы трубчатых костей, позвонков, сколиоз, слабость связок;
- несовершенный дентиногенез – у части пациентов;
- нарушение структуры коллагена I типа и уменьшение его количества в костном матриксе.

НО, обусловленный другими причинами (без нарушения синтеза коллагена I типа)

В настоящее время, кроме четырех основных типов НО (указанных выше), описаны еще 11 типов (НО V-XV), причиной которых являются мутации в генах, не связанных с коллагеном I типа. Тип наследования описанных нозологических форм в основном – аутосомно-рецессивный. В целом, эта группа характеризуется более тяжёлым течением, прогрессирующими деформациями костей, выраженной мышечной гипотонией. Встречаются редко (описаны у небольшого числа пациентов).

НО V типа.

OMIM – 610967.

Ген – IFITM5, O15.

Локализация – 11p15.5.

Тип наследования – аутосомно-доминантный.

Составляет около 5% от тяжелых и средних форм.

Клинические проявления:

- тяжесть проявлений – средняя или выраженная, по частоте переломов и степени деформаций похож на НО IV типа;
- характерный признак – образование гипертрофических костных мозолей в месте перелома или хирургической манипуляции, иногда – спонтанно;
- ограничение ротации предплечья, вследствие оссификации межкостной мембраны между лучевой и локтевой костями.

НО VI типа.

OMIM – 613982.

Ген – SERPINF1, PEDF, O16.

Локализация – 17p13.3.

Тип наследования – не уточнён (возможно, аутосомно-рецессивный).

Встречается очень редко.

Клинические проявления:

- тяжесть проявлений – средняя, по симптоматике похож на НО IV типа;
- характерный признак – особенности минерализации кости, определяемые при биопсии.

НО VII типа.

OMIM – 610682.

Ген – CRTAP (cartilage-associated protein gene), CASP, O17.

Локализация – 3p22.3.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Встречается очень редко.

Клинические проявления:

- тяжесть течения – от средней до тяжелой; аналогичны типу III;
- возможны летальные формы (похожи на НО II типа),
- склеры – обычные, окружность головы небольшая;
- укорочение плечевых и бедренных костей;
- низкорослость;
- соха vara.

НО VIII типа.

OMIM – 610915.

Ген – LEPRE1 (prolyl 3-hydroxylase 1 gene), P3H1, GROS1 O18.

Локализация – 1p34.2.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Встречается очень редко.

Клинические проявления:

- симптомы и тяжесть проявлений аналогичны типам II или III;

- склеры – обычной окраски;
- выраженная задержка роста, нарушение/снижение минерализации скелета.

НО IX мута.

ОМIM – 259440.

Ген – PPIB, CYPB, OI9.

Локализация – 15q22.31.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Встречается очень редко.

Клинические проявления:

- тяжесть деформаций – средняя или выраженная (аналогично типам III и IV);
- склеры – обычные;
- низкорослость.

НО X мута.

ОМIM – 613848.

Ген – SERPINH1, SERPINH2, PPR0M, CBP2, CBP1, OI10.

Локализация – 11q13.5.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Встречается очень редко.

Клинические проявления:

- течение – тяжёлое, часто – с летальным исходом.

НО XI мута.

ОМIM – 610968.

Ген – FKBP10, FKBP65, OI11.

Локализация – 17q21.2.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Встречается очень редко.

Клинические проявления:

- прогрессирующая деформация костей.

НО XII мута.

ОМIM – 613849.

Ген – SP7, OSX, OI12.

Локализация – 12q13.13.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

НО XIII мута.

ОМIM – 614856.

Ген – BMP1, OI13.

Локализация – 8p21.3.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

НО XIV мута.

ОМIM – 615066.

Ген – TMEM38B, TRICB, OI14.

Локализация – 9q31.2.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

НО XV мута.

ОМIM – 615220.

Ген – WNT1, INT1, OI15, BMND16.

Локализация – 12q13.12.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Основные методы и критерии диагностики НО у детей

НО представляет генетически гетерогенную группу заболеваний, которая включает 15 форм, обусловленных мутациями в генах, кодирующих процессы синтеза коллагена I типа (наиболее частая причина НО – до 95%), или дефектами других генов. Клинически характеризуется переломами костей при минимальной травме или без нее, в том числе при осуществлении процедур по уходу за ребенком, вариabельными проявлениями несовершенного дентиногенеза, тугоухостью у взрослых пациентов. Тяжесть клинических проявлений варьирует от летальных форм, тяжёлых и среднетяжёлых форм с частыми переломами и деформациями конечностей до относительно лёгких и даже асимптомных форм. Диагностика НО основана на оценке клинических и рентгенологических признаков, семейного анамнеза, данных лабораторного и инструментального обследования.

Основные клинические проявления:

- переломы от минимальной травмы или без нее; возраст возникновения переломов, наличие внутриутробных переломов;
- низкорослость относительно возрастной нормы или роста непораженных родственников;
- костные деформации;
- голубой или серый цвет склер;
- несовершенный дентиногенез (встречается у 50% пациентов) – диспластичная зубная эмаль, цвет голубоватый или серый, опалесцирующий, зубы – хрупкие, нарушение прорезывания, эктопия зубов;
- прогрессирующая тугоухость, манифестирующая в постпубертатном возрасте (реже – в детском);
- гиперподвижность связок, мышечная гипотония;
- проявления НО у близких родственников: родителей, братьев/сестёр.

Основные рентгенологические признаки:

- рентгенологические признаки переломов различной давности и стадии заживления, чаще – в области длинных трубчатых костей, рёбер, черепа; переломы в области метафизов возникают редко;
- позвонки в виде «рыбьей кости» образуются в результате компрессионных переломов позвоночника и обычно отмечаются у взрослых;
- наличие вормиевых косточек диаметром 4-6 мм в количестве до 10 штук (не является облигатным признаком);
- остеопения/остеопороз.

Биохимическое исследование крови: уровень общего белка, альбумина, общего и ионизированного кальция, неорганического фосфора, магния, натрия, калия, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина, глюкозы, активность общей щелочной фосфатазы.

Исследование коллагена (при возможности). Биопсия кожи с исследованием структуры и количества коллагена I типа в культуре фибробластов. Информативен у 90% пациентов с клиническими признаками НО.

Молекулярно-генетическая диагностика (при возможности):

- определение мутаций в генах COL1A1 и COL1A2;
- при их отсутствии – тестирование мутаций в генах, обуславливающих рецессивные формы НО.

Пренатальная диагностика. Ультразвуковое исследование с оценкой длины, формы длинных трубчатых костей, рёбер, позвоночника, наличие деформаций, соответствие длины костей гестационному возрасту. Молекулярно-генетическое исследование клеток плода (клетки ворсин хориона, амниоциты) при известной семейной мутации.

Дифференциальная диагностика.

- исключение переломов в результате скрытого насилия над ребенком;
- остеопороз, вторичный относительно недоношенности (для новорожденных и грудных детей) или других соматических заболеваний;
- синдром Элерса-Данло (классический тип и тип с артрохалазией);
- остеопороз-псевдоглиома;
- идиопатический ювенильный остеопороз;
- синдром Хайду-Ченя;
- муколипидоз;
- несовершенный дентиногенез.

При выявлении внутриутробных переломов и деформаций:

- гипофосфатазия;
- танатофорная дисплазия;
- кампомелическая дисплазия;
- ахондрогенез 1В типа.

Клинические признаки НО (по RD Steiner и соавт.)

Тип НО	Тип наследования	Течение	Переломы	Деформации костей	Рост	НД	Склеры	Тугоухость
I	АД	Лёгкое	Вариабельно	Нет	Нормальный или немного снижен	Редко	Голубые	50%
II	АД	Летальн.	Множеств., внутриутр. переломы ребер, недостаточное окостенение черепа	Выраженные	Внутриутробн. укорочение		Темно-голубые	
III	АД	Тяжёлое	Множеств.	Средние/выраженные	Выраженное снижение	+	Голубые	Часто
IV	АД	Среднее	Множеств.	Средние/лёгкие	Среднее или умеренное снижение	+/-	Обычные или серые	Иногда

Примечание: АД – аутосомно-доминантный тип наследования, НД – несовершенный дентиногенез

Рентгенологические признаки НО (по R.D. Steiner и соавт.)

Тип НО	Череп	Позвоночник	Конечности	Прочее
I	Вормиевы кости	Позвонки в виде «рыбьей кости» у взрослых	Тонкая надкостница	Остеопения
II	Недостаточное окостенение	платиспондилия	Выраженная деформация	Рёбра в виде чётков
III	Вормиевы кости	Платиспондилия, тонкие трубчатые кости, эпифизы в виде «попкорна», позвонки в виде «рыбьей кости» у взрослых, кифосколиоз	Плоские метафизы, искривление, тонкая надкостница	Тонкие рёбра, остеопороз
IV	Вормиевы кости +/-	Позвонки в виде «рыбьей кости» у взрослых	Тонкая надкостница	Protrusion acetabuli

**Статус обеспеченности витамином Д на основании концентрации
25(ОН)Д_{total} в сыворотке крови**

Practical guidelines for supplementation of vitamin D and treatment of deficits in Central Europe, 2013	
Концентрация 25(ОН)Д_{total} в сыворотке	Клиническая интерпретация
менее 20 нг/мл (50 н/моль/л)	отражает дефицит витамина Д; требует лечения.
от 20 нг/мл (50 нмоль/л) до 30 нг/мл (75 нмоль/л)	отражает субоптимальный статус обеспеченности витамином Д; требует умеренного повышения дневной дозы витамина Д.
от 30 нг/мл (75 нмоль/л) до 50 нг/мл (125 нмоль/л)	отражает адекватный статус обеспеченности витамином Д; требует поддержания принимаемой дозы.
от 50 нг/мл (125 нмоль/л) до 100 нг/мл (250 нмоль/л)	отражает высокий уровень поступления витамина Д; требует поддержания принимаемой дозы обеспечения витамином Д при низких значениях этого интервала или умеренного снижения дозы – при высоких значениях интервала.
выше 100 нг/мл (250 нмоль/л)	угрожающий для общих показателей здоровья уровень; требует снижения/прекращения поступления витамина Д в организм до момента достижения целевых концентраций обеспеченности витамином Д.
выше 200 нг/мл (500 нмоль/л)	токсичная концентрация, требует прекращения поступления витамина Д в организм до момента достижения целевых концентраций обеспеченности витамином Д; могут потребоваться специфические лечебные мероприятия для коррекции токсических эффектов.

Нормы потребления Са и витамина Д

Санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы «Требования к потреблению пищевых веществ и энергии для различных групп населения Республики Беларусь», постановление МЗ РБ от 20.11.2012 г. № 180		
Нормы физиологической потребности в Са и витамине Д у детей разного возраста		
Возраст, месяцев/лет	Са, мг/сут	Витамин Д, мкг (МЕ)/сут
0-3 месяца	400	10 (400)
4-6 месяцев	500	10 (400)
7-12 месяцев	600	10 (400)
1-3 года	800	10 (400)
4-6 лет	900	10 (400)
7-10 лет	1100	10 (400)
11-13 лет, мальчики	1200	10 (400)
11-13 лет, девочки	1200	10 (400)
14-17 лет, юноши	1200	10 (400)
14-17 лет, девушки	1200	10 (400)

Practical guidelines for supplementation of vitamin D and treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency, 2013 г.			
Рекомендованные нормы потребления витамина Д в общей популяции		Рекомендованные нормы потребления витамина Д в группах риска развития дефицита	
0-12 мес.	<p>Витамин Д должен быть назначен с первых дней жизни, вне зависимости от того, на грудном или искусственном вскармливании находится ребенок:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 400 МЕ/сут – до 6 мес; • 400-600 МЕ/сут – от 6 до 12 мес (в зависимости от суточного поступления витамина Д с пищей). 	недоношенные	<p>Витамин Д должен быть назначен с первых дней жизни (так рано, насколько возможно энтеральное питание): 400-800 МЕ/сут до достижения гестационного возраста 40 недель, далее – рекомендации соответствуют таковым для доношенных новорождённых.</p>
1-18 лет	<ul style="list-style-type: none"> • 600-1000 МЕ/сут, в зависимости от массы тела, рекомендовано с сентября по апрель; • 600-1000 МЕ/сут, в зависимости от массы тела, рекомендовано в течение всего года, если достаточный синтез в коже не достигнут в летнее время. 	тучные дети и подростки	<p>При ИМТ>90-го перцентиля для данного возраста и пола:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1200-2000 МЕ/сут, в зависимости от выраженности ожирения, рекомендовано с сентября по апрель; • 1200-2000 МЕ/сут, в зависимости от выраженности ожирения, рекомендовано в течение всего года, если достаточный синтез в коже не достигнут в летнее время.

Принципы рационального применения ЛС на основе Са и витамина Д

- применяют ЛС со значимым (близким к физиологической потребности) содержанием Са и витамина Д;
- являются полноценными ЛС – со своими показаниями, противопоказаниями и побочными эффектами; недопустимо их применение в лечебных целях без консультации с врачом;
- основными противопоказаниями к приёму этой группы ЛС являются: гиперкальциемия и гиперкальциурия любого генеза, гипервитаминоз Д, декальцинирующие опухоли, нарушение костной минерализации и метаболизма вследствие иммобилизации (применяют с осторожностью), повышенная чувствительность к конкретному средству или его компонентам, тяжёлое нарушение функции почек, нефролитиаз, активные формы туберкулёза, саркоидоз;
- побочными эффектами ЛС на основе Са и витамина Д являются: запоры, диарея, метеоризм, тошнота, боль в животе, аллергические реакции, гиперкальциемия и гиперкальциурия; при длительном избыточном применении может развиваться кальциноз сосудов и тканей; гиперкальциемия, развивающаяся на фоне передозировки в период беременности, может вызывать дефекты умственного и физического развития ребёнка, нарушение фетоплацентарного кровообращения, преждевременное закрытие швов и родничков; индивидуальный подбор врачом режима дозирования и его неукоснительное выполнение пациентом, позволяют минимизировать побочные эффекты;
- дозирование, режим, длительность приёма определяют индивидуально, исходя из инструкции, возрастной потребности, степени влияния факторов риска, комплаентности пациента, цели (лечебная, профилактическая) применения; при назначении соответствующего ЛС следует учитывать все возможные источники и пути поступления Са и витамина Д в организм (пища, прием других витаминно-минеральных комплексов, инсоляция и др.) во избежание передозировки;
- о применении ЛС на основе Са и витамина Д лактирующей женщиной должно быть известно педиатру для учёта суммарной дозы ребёнка, поскольку компоненты витаминно-минерального комплекса выделяются с молоком;
- ЛС на основе Са и витамина Д условно разделяют на:
 - монопрепараты (содержат только Са и только витамин Д);
 - комбинированные (содержат оба компонента);
 - комплексные (кроме Са и витамина Д – другие витамины и минералы);
- предпочтение – комбинированным ЛС, поскольку витамин Д обладает положительным влиянием на метаболизм Са; несмотря на доказанную пользу для костного формирования иных витаминов и минералов в составе комплексных средств, безопасность и эффективность их длительного применения (в течение месяцев-лет) у детей не доказана в полной мере, как для Са и витамина Д, отсутствуют доступные методы мониторинга их безопасности при длительном применении, в комплексных ЛС возможны антагонистические взаимодействия между компонентами;
- основой ЛС должна служить соль Са с максимальным элементарным его содержанием (например, карбонат); среди нативных форм витамина Д предпочтительнее средства на основе холекальциферола (Д₃) перед таковыми с эргокальциферолом (Д₂);
- ЛС на основе карбоната кальция принимают во время или после еды, когда максимальная кислотность желудочного сока обеспечивает лучшее всасывание, снижается риск ряда побочных эффектов;
- применение ЛС на основе Са и витамина Д осуществляется на фоне обогащения рациона продуктами, богатыми этими веществами; вместе с тем, следует избегать употребления ЛС в одном приёме пищи с молочными продуктами – их разобщение способствует повышению биодоступности Са; поскольку оксалаты и фитин способны снижать всасываемость Са, рекомендуется также разобщать приём ЛС и употребление в пищу продуктов, богатых ими

(щавель, шпинат, крупы и др.);

- принимаемое ЛС с Са рекомендуется запивать значительным количеством воды, что способствует его лучшему растворению, всасыванию, снижает частоту некоторых побочных эффектов (запоры и др.); не рекомендуется запивать минеральной водой, чаем, соком и др. во избежание образования труднорастворимых соединений;
- при необходимости параллельного с ЛС на основе Са приёма иных ЛС учитывают их взаимодействие, по возможности избегают одновременного их приёма, поскольку Са способен образовывать неактивные или токсичные соли со многими веществами, искажать их действие, потенцировать вероятность побочных эффектов; особую осторожность следует соблюдать при обоснованной необходимости одновременного назначения с: сердечными гликозидами, антибиотиками тетрациклинового ряда, тиазидными диуретиками, препаратами железа; сочетание с фенитоином, барбитуратами, препаратами холестирамина, слабительными средствами может снизить ожидаемый эффект от стандартных доз Са и витамина Д;
- рассчитанную суточную дозу Са разделяют на несколько приёмов, что повышает биодоступность препарата, минимизирует риск побочных эффектов;
- обязателен приём одной из доз ЛС в вечернее время суток, поскольку он обеспечивает более эффективное подавление костной резорбции, активность которой максимальна в ночное время (циркадность секреции паратиреоидного гормона);
- при ряде заболеваний печени и почек применение витаминно-минеральных комплексов, содержащих нативный витамин Д, может быть неэффективно вследствие неспособности повреждённых органов участвовать в его метаболизме; в подобных ситуациях предпочтение отдаётся ЛС на основе активных метаболитов витамина Д, не требующих активации в организме;
- необходимость длительного (месяцы-годы) приёма ЛС с Са и витамином Д в лечебных целях, может снижать комплаентность (особенно – у детей), что диктует необходимость подбора удобных схем дозирования, лекарственной формы с хорошей органолептикой, способной к растворению, измельчению, рассасыванию, приемлемой стоимости курсового лечения;
- регулярный клинико-лабораторно-инструментальный контроль безопасности и эффективности лечения, как и осведомлённость пациента о симптомах передозировки и побочных эффектах, порядке действий при их возникновении, необходимы, учитывая длительность приема этих ЛС;
- применение на фоне ряда заболеваний (диабет, целиакия, лактазная недостаточность, фенилкетонурия и др.) требует выбора конкретного ЛС (непереносимость вспомогательных веществ);
- применение ЛС с Са и витамином Д у на фоне длительной иммобилизации требует тщательного клинико-лабораторно-инструментального контроля (Са, фосфор, $25(\text{OH})\text{D}_{\text{total}}$ в крови, кальциурия) до начала и в процессе лечения;
- применение ряда биологически активных пищевых добавок у детей, также как и самостоятельно изготовленных населением смесей (на основе костной муки, раковин моллюсков, скорлупы яиц), позиционируемых в качестве природных и доступных источников Са, требует осторожности:
 - в большинстве случаев их эффективность не доказана на должном уровне;
 - в инструкции по применению (при наличии), как правило, не содержится информации о точном составе (содержание Са, форма его соли, биодоступность и др.), как и информации о возможности применения у детей с определённого возраста;
 - эти вещества могут содержать токсичные примеси (накопленные при жизнедеятельности исходных организмов-субстратов) или инфекционные агенты (скорлупа яиц), обладать раздражающим или алергизирующим действием (например, лимонный сок).