

АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ ИЛИ КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ В КОМБИНАЦИИ С ИБАНДРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗА.

С.С.РОДИОНОВА¹, А.А.ЕЛОВОЙ-ВРОНСКИЙ², А.И. БЕРНАКЕВИЧ

¹Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, директор – д.м.н., профессор С.П.Миронов (проф. д.м.н., рук. Научно-клинического центра остеопороза ЦИТО),

²Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, директор – д.м.н., профессор С.П.Миронов (аспирант научно-клинического центра остеопороза ЦИТО);

³Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, директор – д.м.н., профессор С.П.Миронов (к.м.н. руководитель лаборатории биохимии ЦИТО)

Проведенное сравнительное исследование применения ибандроновой кислоты (Бонвива) с двумя формами витамина Д (колекальциферол и альфакальцидол (альфаД₃-тева) показало, что у некоторых больных при исходно незначительном повышении уровня маркеров резорбции колекальциферол, в отличие от альфакальцидола, не всегда позволяет предотвратить развитие гипокальциемии и вторичного гиперпаратиреоза. Кроме того, назначение колекальциферола при наличии у пациентов соматической патологии, оказывающей влияние на его метаболизм, не исключает возможности развития скрытой гипокальциемии как проявления чрезмерного угнетения ремоделирования под влиянием ибандроната. Клиническим выражением чрезмерного угнетения ремоделирования и недостаточности Д гормона в проведенном исследовании стал меньший прирост МПК в поясничном отделе, отсутствие достоверного прироста в шейке бедра и большая частота переломов в группе, получавшей колекальциферол, по сравнению с группой, получавшей альфакальцидол. Повышение концентрации 25(ОН)Д в сыворотке крови у пациентов на фоне приема колекальциферола не гарантирует увеличения уровня Д-гормона.



Бисфосфонаты (БФ) остаются наиболее широко используемыми препаратами для лечения системного остеопороза и профилактики переломов на его фоне. Фиксируясь на поверхности костной ткани в участках с высокой степенью ремоделирования [1], азотсодержащие бисфосфонаты (ибандронат относится к этой группе) ингибируют мезаноновый путь в остеокластах, блокируя активность фермента пиррофосфат синтазы. Возникающая вследствие этого воздействия посттрансляционная липидная модификация малых трифосфатазных сигнальных протеинов, требуемых для нормальной функции остеокластов и целостности цитоскелета, вместе с цитотоксическим угнетением протеин тирозин фосфатазы снижает функцию остеокластов и вызывает их апоптоз. Имея высокое сродство к костной ткани, бисфосфонаты очень быстро уходят из кровяного русла и в значительной концентрации накапливаются в местах с повышенным костным метаболизмом [2]. Однако их способность связывать ионы двухвалентного металла [3] может вызвать снижение уровня сывороточного кальция даже при кратковременной циркуляции в кровяном русле, что проявляется гипокальциемией [4]. Развитие на фоне гипокальциемии вторичного гиперпаратиреоза [5] снижает эффективность лечения и может стать причиной нежелательных осложнений. В связи с этим неотъемлемой частью терапии бисфосфонатами для коррекции гомеостаза кальция и уровня паратгормона является дополнительное назначение витамина Д. В повседневной клинической практике это чаще всего колекальциферол, основные биологические эффекты которого определяются действием его активной формы, кальцитриола (Д-гормон), окончательное превращение в которую из неактивных форм происходит в почечной ткани [6]. У части пациентов, особенно старшей возрастной группы, гидроксильное 25(ОН)Д₃ и превращение его в 1,25(ОН)₂Д₃ (кальцитриол) по ряду причин может быть нарушено [7], что, по мнению некоторых исследователей, требует применения в комбинации с бисфосфонатами альфакальцидола [8]. Преимущество альфакальцидола перед колекальциферолом при лечении остеопороза показано в эксперименте на крысах [9] и клинических исследованиях [10,11], но эту точку зрения разделяют не все авторы [12,13].

Целью настоящего исследования стала сравнительная оценка влияния комбинации ибандроната с различными формами витамина Д₃ на динамику МПК, показатели ремоделирования костной ткани и риск переломов у пациентов с постменопаузальной формой системного остеопороза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 144 женщины, средний возраст которых составил 59,6 лет, с длительностью менопаузы > 1 года, уровнем 25ОНД₃ < 20 нг/мл, сохранением при этом нормокальциемии и уровня ПТГ в пределах колебаний нормы, повышением хотя бы одного из исследуемых маркеров резорбции. Включенные в исследование пациентки были разделены случайным образом на 2 группы. 1 группа—110 женщин 12 месяцев дополнительно к ибандронату (БОНВИВА 3мг/3мл в/в 1 раз в 3 месяца) получали альфакальцидол (альфа Д₃ тева) в дозе от 0,75 до 1,5 мкг/сутки ежедневно. Доза альфакальцидола корректировалась, исходя из показателей исходного уровня кальция крови и мочи. 2 группа—34 пациентки получали ибандронат по той же схеме, но в комбинации с колекальциферолом (акадетрим) в суточной дозе 1500 МЕ. В обеих группах дополнительно назначался кальция карбонат в суточной дозе 1500 мг или в виде порошка кальция карбоната или комбинации порошка кальция карбоната (не менее 1000мг) и молочных продуктов, его содержащих (твердые сыры не менее 100 гр., молоко или кефир не менее 500 мл.). Статистически достоверных различий между исходными показателями (рост, вес, возраст, МПК, количество переломов, уровни маркеров резорбции и костеобразования) обеих групп до лечения не было.

В динамике (до лечения и спустя 12 месяцев от его начала) оценивалась МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра (Lunar Prodigy), уровни маркеров резорбции (sСТХ крови и ДПИД -дезоксипиридинолин утренней мочи), маркеры костеобразования (остеокальцин, щелочная фосфатаза), уровень 25(ОН)Д₃, показатели гомеостаза кальция (общий и ионизированный кальций, фосфор крови, суточная экскреция кальция и фосфора с мочой), паратгормон. Исследование маркеров резорбции и остеокальцина (имму-

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

нотурбометрия Architect с 8000, реактив Abbot), 25ОНД₃, паратгормона (хемилюминисцентный иммуноанализ в микрочастицах, Architect i2000) проводилось в лаборатории ИНВИТРО. Измерения щелочной фосфатазы (ЩФ), кальция и фосфора крови и кальция суточной мочи проводилось в лаборатории ЦИТО (автоматический биохимический анализатор Cobas). Эти показатели оценивались каждые 3 месяца. До начала лечения и спустя год выполнялись рентгенограммы грудного и поясничного отделов позвоночника, рентгенологическое исследование других отделов скелета проводилась только при наличии жалоб.

Статистический анализ (программа SPSS 17). При парных сравнениях средних величин использовался независимый t-критерий (в случае нормального распределения критерий Колмогорова–Смирнова или в противном случае U критерий Манна–Уитни), при повторных измерениях — парный t критерий (нормальное распределение или критерий Уилкоксона). В случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Критическое значение оценивалось при уровне значимости 0,05%. Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Закончили исследование 96 пациенток (75 из первой группы и 21 из второй, что, соответственно, составило 68,2% и 61,8%). Основные причины прекращения лечения на сроках 3—6 месяцев представлены в табл. 1. Таблица 1. Причины досрочного прекращения лечения пациенток исследуемых групп.

Причины вывода пациенток из исследования	1 группа	2 группа
НЯ (нежелательные явления)	1	5
страх НЯ	1	1
Экономические	2	2
Отказ от терапии/нарушение режима	4	1
Потеря контакта	28	4

Серьезные нежелательные явления в первой группе отмечены у одной пациентки: при контрольном обследовании через 3 месяца от начала лечения выявлены отклонения, свидетельствующие о начальной стадии ХПН. Что касается пациенток группы 2, то у одной из пяти на 4-ом месяце лечения диагностирован тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, у 4-х больных (возраст от 55 до 76 лет) в сроки 3—6 месяцев от начала лечения, несмотря на прием 1500 МЕ выявлена гипокальциемия, которая не купировалась приемом 1500 МЕ колекальциферола и сопровождалась увеличением (превышение нормы) уровня паратиреоидного гормона.

У закончивших исследование пациенток обеих групп был отмечен прирост МПК относительно исходных значений (Рис.1,2). В поясничном отделе позвоночника (L1-L4) МПК в первой группе увеличилась с $0,836 \pm 0,018$ до $0,871 \pm 0,018$ г/см², ($p < 0,001$) или по Т-критерию с $-2,62 \pm 0,13$ до $-2,36 \pm 0,12$ стандартных отклонений ($p < 0,001$). Во второй группе МПК в этом сегменте также достоверно увеличилась с $0,841 \pm 0,029$ до $0,865 \pm 0,031$ г/см², ($p = 0,045$) или по Т-критерию с $-2,78 \pm 0,24$ до $-2,55 \pm 0,25$ стандартных отклонений ($p < 0,029$). Следует отметить, что прирост массы кости в сегменте L1-L4 в первой группе составил 4,1% против 2,8% во второй, однако различия между группами, как и до начала лечения, оставались недостоверными. Что касается МПК шейки бедра, то увеличение было достоверным только в первой группе: с $0,718 \pm 0,014$ до $0,733 \pm 0,013$ г/см² ($p = 0,021$) или на 2,08%, во второй группе в этой области от-

мечена только тенденция к повышению МПК (с $0,730 \pm 0,016$ до $0,746 \pm 0,018$ г/см²).

В обеих группах на фоне лечения увеличилась экскреция кальция с мочой, причем в первой группе этот показатель вырос достоверно с $5,5 \pm 0,37$ до $7,3 \pm 0,37$ ммоль/сут, ($p < 0,001$), во второй группе изменения были недостоверными (с $4,5 \pm 0,56$ до $5,2 \pm 0,36$ ммоль/сут, $p = 0,273$). Уровни ионизированного и общего кальция, а также фосфора и паратгормона крови на фоне проводимой терапии у пациентов, завершивших исследование, как первой, так и второй группы существенно не менялись. В то же время отмечено достоверное снижение маркеров резорбции: уровень ДПИД в первой группе с $7,5 \pm 0,25$ до $5,7 \pm 0,25$ нмоль/л ($p < 0,001$), sCTX с $0,468 \pm 0,21$ до $0,235 \pm 0,2$ нг/мл ($p < 0,001$), во второй соответственно с $9,0 \pm 0,68$ до $6,3 \pm 0,41$ нмоль/л ($p < 0,001$) и с $0,463 \pm 0,053$ до $0,223 \pm 0,025$ нг/мл ($p < 0,001$). Снижение маркеров резорбции относительно исходных значений в процентном отношении во второй групп было более выраженным, чем в первой группе: ДПИД соответственно 30% против 24%, sCTX — 51,8% против 49,8%. Однако эти различия были недостоверными. Также в обеих группах в этот период отмечено снижение маркеров костеобразования. Причем остеокальцин снизился достоверно как в первой группе с $21,50 \pm 1,71$ до $11,57 \pm 0,81$ нг/мл., $p < 0,001$, так и во второй группе с $18,17 \pm 1,81$ до $10,08 \pm 1,25$ нг/мл $p < 0,001$). В процентном отношении это снижение составило соответственно 45,1% и 40,3%, но так же, как и до начала лечения, различия между группами оставались недостоверными. Снижение щелочной фосфатазы (ЩФ) достоверным было только в первой группе (с $129,18 \pm 11,9$ до $91,62 \pm 7,58$ Ед/л ($p < 0,001$), во второй группе — близким к достоверному (с $103,6 \pm 16,42$ до $77,6 \pm 7,4$ Ед/л ($p = 0,062$)). В процентном отношении снижение показателя составило соответственно 29,1% против 25,4%

Уровень 25(ОН)Д₃ достоверно вырос у пациентов 2-й группы (с $15,18 \pm 3,54$ до $38,96 \pm 2,71$ нг/мл), в первой группе изменения оказались недостоверными (с $16,97 \pm 1,93$ до $20,71 \pm 1$ нг/мл).

За период наблюдения в первой группе произошло 6 новых переломов тел позвонков, во второй группе — 2 новых перелома тел позвонков, что составило соответственно 8% и 9,5%.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из-за тесной взаимосвязи функции остеокластов и остеобластов бисфосфонаты снижают не только интенсивность резорбции, но и интенсивность костеобразования [14]. Неизбежность однонаправленного изменения маркеров резорбции и костеобразования при назначении ибандроната была продемонстрирована и в нашем исследовании: достоверное снижение маркеров резорбции (ДПИД и sCTX) сопровождалось снижением маркеров костеобразования (остеокальцин достоверно в обеих группах, щелочная фосфатаза только в первой группе). Во второй группе снижение щелочной фосфатазы было близким к достоверному, что, возможно, связано с небольшим числом наблюдений. Угнетение ремоделирования, с одной стороны, и возможность БФ (даже при их кратковременном пребывании в кровяном русле) связывать кальций, с другой стороны, может привести к развитию гипокальциемии [5]. Для профилактики этого осложнения совместно с БФ назначается витамин Д, который за счет усиления почечной реабсорбции и всасывания кальция в кишечнике позволяет сохранять его уровень в норме. Эффективность использования ибандроната в комбинации с витамином Д при лечении системного остеопороза, убедительно показанная в работах последних лет [15], нашла подтверждение и в нашем исследовании: уровни ионизиро-

ванного и общего кальция, фосфора и паратгормона крови у всех пациенток, завершивших исследование, оставались в пределах нормы и существенно не менялись по сравнению с их исходными значениями. Исключением стали 4 пациентки второй группы, которые были выведены из исследования на интервале 3—6 месяцев от его начала. Развитие подобного осложнения при использовании БФ, несмотря на прием витамина Д, некоторые исследователи связывают с чрезмерным угнетением ремоделирования и как следствие — развитием низкооборотного остеопороза [16]. Гипокальциемию, как проявление низкооборотного остеопороза, при назначении БФ в комбинации с колекальциферолом [17] связывают не только с нарушением синтеза D_3 в коже или нарушением синтеза активного метаболита витамина Д (кальцитриола) из-за снижения активности 1α -гидроксилазы в почках [18]. Отсутствие чувствительности к витамину Д в виде пищевой добавки может быть спровоцировано нефропатией, артериальной гипертензией, хроническими заболеваниями (ревматоидный артрит, хронический бронхит, болезнь Крона, сахарный диабет), атеросклерозом и сердечной недостаточностью [19]. Уменьшение плотности рецепторов D-гормона (VDR) и/или снижение аффинности этих рецепторов в органах-мишенях также снижает эффективность колекальциферола [19]. Перечисленные причины при назначении БФ по мнению авторов могут привести к эффектам, которые развиваются при истинном гиповитаминозе Д. Исходя из приведенного выше можно предположить, что у наблюдаемых нами 4 пациенток второй группы с гипокальциемией, выявленной после 2-кратного переливания ибандроновой кислоты, снижение чувствительности к витамину Д могло быть вызвано в 3 случаях — артериальной гипертензией, в одном — атеросклерозом. Следует отметить, что в первой группе, где ибандронат назначался в комбинации с альфакальцидолом, несмотря на присутствие у пациенток такой же патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, гипокальциемии не отмечено ни в одном случае. Анализируя полученные результаты сравнительного исследования, мы пришли к выводу, что в группе пациенток, принимавших вместе с БФ колекальциферол и закончивших исследование, в отличие от первой группы, помимо 4 случаев явной гипокальциемии были случаи и скрытой гипокальциемии на фоне чрезмерного угнетения ремоделирования. Клиническим проявлением перехода ремоделирования на более низкий уровень является и меньший прирост МПК у пациенток второй группы в поясничном отделе позвоночника (2,8% против 4% у женщин первой группы) и отсутствие достоверного прироста МПК в шейке бедра. Наши данные подтверждают мнение [20], что угнетение ремоделирования до степени развития низкооборотного остеопороза не всегда сопровождается выраженными отклонениями маркеров и показателей гомеостаза кальция. Подобный механизм развития «скрытой» гипокальциемии на фоне низкооборотного остеопороза описан ранее при использовании памидроната [21] и при внутривенном введении БФ [22]. Назначение в комбинации с БФ альфакальцидола вместо колекальциферола снижает риск развития низкооборотного остеопороза и гипокальциемии за счет того, что альфакальцидол уменьшает синтез OPG, блокирующего взаимодействие системы RANKL и RANK и активируя образование остекластов и их предшественников, сохраняет достаточную интенсивность резорбции и соответственно костеобразования [23]. В нашем исследовании о более низкой степени «ответа» на лечение комбинации БФ с колекальциферолом по сравнению комбинации БФ с альфакальцидолом свидетельствует отсутствие достоверного увеличения МПК шейки бедра и ее меньший, чем в первой группе, (хотя и недостаточно) прирост в поясничном отделе позвоночника. Большая эффективность использования альфакальцидола в комбинации с бисфосфонатами была показана и другими авторами [8,24].

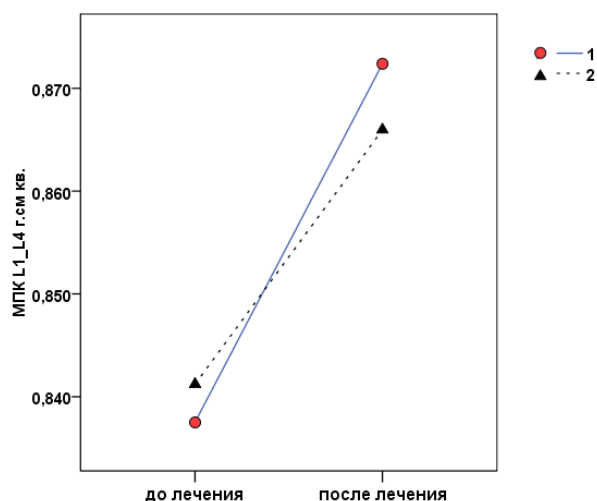


Рис. 1.

Динамика МПК в L1-4 сравниваемых групп. Группа 1-получала альфакальцидол, группа 2 - колекальциферол.

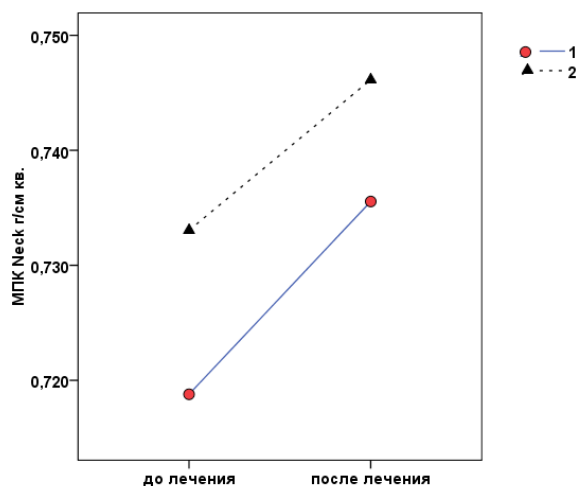


Рис. 2.

Динамика МПК в шейке бедра сравниваемых групп. Группа 1-получала альфакальцидол, группа 2 - колекальциферол.

Важной составляющей эффективности лечения является снижение риска новых переломов. В нашем исследовании в первой группе новых переломов было меньше, чем во второй группе, соответственно 8% против 9,5%. Более низкий риск новых переломов в первой группе, возможно, связан с тем, что альфакальцидол, ингибируя 1α -гидроксилазу и активируя 24-гидроксилазу, способствует образованию $24,25(OH)_2D_3$. Этот минорный активный метаболит витамина Д играет важную роль в процессе заживления микропереломов и формирования микроскопических костных мозолей, ускоряет синтез коллагена I типа и таких белков костного матрикса, как остеокальцин [25], что повышает прочность костей [26].

Альфакальцидол (как D-гормон) нормализует гетерогенность (bone mineral density distribution- BMDD) костной ткани [27], которая может быть нарушена при назначении БФ из-за их способности тормозить созревание коллагена и повреждать его поперечные связи [28]. Именно с нарушением гетерогенности на фоне приема БФ и, как следствие, накоплением микроповреждений [29] связывают развитие низкоэнергетических переломов [30,31]. Таким образом, более высокая эффективность комбинации с БФ альфакальцидола

может быть связана с его влиянием не только на количество, но и на качество костной ткани, что было ранее отмечено в обзоре по сравнительной эффективности альфакальцидола и витамина Д, проведенного в 2005 году [11].

Уровень паратгормона в нашем исследовании оставался неизменным на протяжении 12 месяцев у всех пациентов за исключением 4-х случаев из второй группы, когда колекальциферол не смог предотвратить понижения уровня кальция крови, что и привело к вторичному усилению функции паращитовидных желез и потребовало вывода пациенток из сравнительного исследования. Известно, что проведение терапии без корректировки гомеостаза кальция может привести к увеличению потери кости [5] и другим негативным последствиям гиперпаратиреоза. Полагаем, что в этих случаях следует в дальнейшем проводить лечение ибандронатом только в комбинации с альфакальцидолом, так как в реальной клинической практике невозможно исключить нарушение метаболизма колекальциферола. О возможности нарушения превращения колекальциферола в активный метаболит витамина Д₃ свидетельствует тот факт, что несмотря на повышение уровня 25(OH)Д₃ во 2-й группе, уровень выделения кальция с мочой оставался неизменным, в то время как в 1-й группе произошло достоверное увеличение этого показателя (в пределах референтных значений). Отмеченное повышение концентрации 25(OH)Д₃ в сыворотке крови у пациентов 2-ой группы, как видно из проведенного сравнительного анализа результатов, не гарантирует увеличения уровня Д-гормона.

Короткий период сравнительного наблюдения (1 год) является недостаточным для вывода о существенных различиях между двумя препаратами витамина Д, используемыми в комбинации с ибандроновой кислотой. Тем не менее отмеченные особенности динамики МПК и особенно случаи гипокальциемии, выявленные при комбинации ибандроновой кислоты с колекальциферолом, позволяют предположить, что у некоторых пациентов старше 55 лет при наличии у них сопутствующей патологии, способной в той или иной степени оказывать негативное влияние на превращение активного витамина Д в его активную «работающую» форму (Д-гормон), целесообразно с ибандроновой кислотой назначать альфакальцидол. В тех же случаях, когда в качестве дополнительного компонента при использовании ибандроновой кислоты применяется колекальциферол, необходим контроль уровня кальция и паратгормона не реже одного раза в 3 месяца, что позволит своевременно диагностировать гипокальциемию и принять меры по ее устранению: замене колекальциферола на альфакальцидол.

SUMMARY

Alfacalcidol or colecalciferol in combination with ibandronic acid. When a comparative study of the ibandronic acid (Bonviva) using with two forms of vitamin D (colecalciferol and alfacalcidol) was conducted, it has been showed that in some patients with initially a slight increase in the level of resorption markers colecalciferol, in contradistinction to alfacalcidol, not always it is possible to prevent the development of hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism.

As well, the appointment of colecalciferol may lead to hypocalcemia as a hidden manifestation of excessive oppression remodeling influenced ibandronate in patients with the presence of somatic pathology with an impact on vitamin D metabolism.

In the current study, the clinical confirmation of excessive oppression remodeling and failure D hormone was the smaller increase of BMD at lumbar, no significant increase in femoral neck fractures and a higher incidence in the group receiving colecalciferol compared to the group receiving alfacalcidol.

Increasing of 25(OH)D concentrations in the blood of patients while taking colecalciferol doesn't guarantees rising of D-hormone.

ЛИТЕРАТУРА

- Lin J.H. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. // Bone. - 1996. - 18. - P.75—85.
- Bauss F., Dempster D.W. Effects of ibandronate on bone quality: Preclinical studies. // Bone. - 2007. - 40. - P.265—273.
- Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. // Curr. Pharm. Des. - 2003. - 9. - P.2643—2658.
- Kohno N., Aogi K., Minami H. et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. // J. Clin. Oncol. - 2005. - 23 (15). - P. 3314—3321.
- Sorscher S.M. Electrolyte abnormalities with zoledronic acid therapy. // Cancer J. - 2002. - 8(4). - P. 348.
- De Luca H.F., Schnoes H.K. Vitamin D: recent advances. // Annu. Rev. Biochem. - 1983. - 52. - P.411—39.
- Nordin B.E., Morris H.A. Osteoporosis and vitamin D. // J. Cell. Biochem. - 1992. - 49 (1). - P.19—25.
- Schacht E., Dukas L., Richey F. Combined therapies in osteoporosis: Bisphosphonates and Vitamin D-hormone analogs. // J. Musculoskelet. Neuronal. Interact. - 2007. - 7(2). - P.174—184.
- Shiraishi A., Higashi S., Ohkawa H., et al. The advantage of alfacalcidol over vitamin D in the treatment of osteoporosis. // Calcif. Tissue. Int. - 1999. - 65. - P.311—6.
- Nuti R., Bianchi G., Brandi M.L. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. // Rheumatol. Int. - 2006. - 26(5). - P.445—53.
- Richey F., Schacht E., Bruyere O. // Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: A comparative meta-analysis. - Calcif. Tissue. Int. - 2005. - 76. - P.176—86.
- Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D. // Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. // In: The Cochrane Library. - 2010. Issue 3.
- Eastell R., Riggs B.L. Vitamin D and osteoporosis. // In: Feldman D., Glorieux F.H., Pike J.W. (eds.) Vitamin D. Academic. Press. - 1997. - P.695—711.
- Fleisch H. // The bisphosphonate ibandronate, given daily as well as discontinuously, decreases bone resorption and increases calcium retention as assessed by ⁴⁵Ca kinetics in the intact rat. // Osteoporos. Int. - 1996. - 6. - P.166—170.
- Cranney A., Wells G.A., Yetisir E. et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. // Osteoporos. Int. - 2009. - 20(2). - P.291—7.
- Maalouf N.M., Heller H.J. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. // Endocr. Pract. - 2006. - 12(1). - P.48—53.
- Nordin B.E.C., Need A.G., Morris H.A., Horowitz M. The special role of "hormonal" forms of vitamin D in the treatment of osteoporosis. // Calcif. Tissue. Int. - 1999 Oct. - 65(4). - P.307—10.
- Holick M.F. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D—new horizons for the 21st century. // Am. J. Clin. Nutr. - 1994. - Oct. - 60(4). - P.619—30.
- Lau K.H.W., Baylink D.J. Vitamin D therapy of osteoporosis: plain vitamin D therapy versus active vitamin D analog (D-hormone) therapy. // Calcif. Tissue. Int. - 1999. - 65. - P.295—306.
- Mehl B., Dellling G., Schlindwein I., et al. Do markers of bone metabolism reflect the presence of a high- or low-turnover state of bone metabolism? // Med. Klin. - 2002. - 97(10). - P.588—94.
- Rosen C.J., Brown S. Severe Hypocalcemia after Intravenous Bisphosphonate Therapy in Occult Vitamin D Deficiency. // N. Engl. J. Med. - 2003. - 348. - P.1503—1504.
- Peter R., Mishra V., Fraser W.D., Severe hypocalcaemia after being given intravenous bisphosphonate. // B.M.J. - 2004. - 328(7435). - P.335—336.
- Dusso A., Broun J., Slatopolsky E. Vitamin D. // Am J Physiol Renal Physio - 2005. - V289 (1). - P.8—28/
- Ones K., Schacht E., Dukas L., Caglar N. Effects of Combined Treatment with Alendronate and Alfacalcidol on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Osteoporosis: A two-years, randomized, multiarm, controlled trial. // Internet Journal of Epidemiology. - 2007. - Vol. 4. - Issue 1. - P.3—3.
- Lau K.H.W., Baylink D.J. Treatment of 1,25(OH)₂D₃ (D-hormone) deficiency/resistance with D-hormone and analogs. // Osteologie. - 2001. - 10. - P.28—39.
- Yamato H., Okazaki R., Ishii T. et al. Effect of 24R, 25-dihydroxyvitamin D₃ on the formation and function of osteoclastic cells. // Calcif. Tissue. Int. - 1993. - 52. - P.255—260.
- Fratzl P., Roschger P., Fratzl-Zelman N. et al. Evidence that treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis affects bone mineralization and bone volume. // Calcif. Tissue. Int. - 2007. - 81(2). - P.73—80.
- Durchschlag E., Paschalis E.P., Zoehrer R. Bone material properties in trabecular bone from human iliac crest biopsies after 3- and 5-year treatment with risedronate. // J. Bone Miner. Res. - 2006. - 21. - P.1581—1590.
- Boskey A.L., Spevak L., Weinstein R.S. Spectroscopic markers of bone quality in alendronate-treated postmenopausal women. // Osteoporos. Int. - 2009. - 20(5). - P.793—800.
- Lenart B.A., Neviaser A.S., Lyman S., et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. // Osteoporos. Int. - 2009. - 20(8). - P.1353—62.
- Neviaser A.S., Lane J.M., Lenart B.A., et al. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. J. Orthop. Trauma. - 2008. - 22(5). - P.346—50.