

Метаболізм кісткової тканини

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

У цьому розділі спочатку буде розглянуто клітинні та біохімічні процеси, які беруть участь у ремоделюванні кісткової тканини, а також різні медіатори, що регулюють ці процеси. Потім буде описано препарати, які застосовують для лікування захворювань кісток, у тому числі нові засоби.

ВСТУП

Скелет людини зазнає безперервного процесу ремоделювання протягом усього життя – частина кістки резорбується і безперервно формується нова кістка, внаслідок чого скелет повністю замінюється кожні 10 років. Структурне погіршення та зменшення кісткової маси (остеопороз) виникають зі збільшенням віку та становлять проблему для здоров'я людей у всьому світі. Іншими станами, що призводять до патологічних змін у кістках, які піддаються лікуванню, є дефіцит харчування та злоякісні новоутворення. У розумінні біології кісток досягнуто значного прогресу, завдяки чому з'явилося кілька нових цінних лікарських засобів.

СТРУКТУРА І СКЛАД КІСТОК

Скелет людини складається на 80 % з кіркової і на 20 % з трабекулярної кістки. Кіркова кістка – це щільна компактна зовнішня частина, трабекулярна кістка – внутрішня сітчаста структура. Перша переважає у стовбурах довгих кісток, друга у хребцях, епіфізах довгих кісток та гробені клубової кістки. Трабекулярна кістка, що має велику площу поверхні, метаболічно активніша і більше піддається впливу факторів, які призводять до втрати кісткової тканини (див. далі).

Основними мінералами кістки є кальцій і фосфати. Понад 99 % кальцію в організмі міститься в скелеті, здебільшого у формі кристалічного гідроксиапатиту, а частково – у формі некристалічних фосфатів та карбонатів; разом вони становлять половину кісткової маси.

Основними кістковими клітинами є *остеобласти*, *остеокласти* та *остеоцити*.

- Остеобласти – це кісткоутворювальні клітини, які походять від клітин-попередників кісткового мозку та окістя: вони секретують важливі компоненти (особливо колаген) позаклітин-

ного матриксу кістки, відомого як *остеоїд*. Ці клітини також відіграють роль в активації остеокластів (рис. 37.1 та 37.2).

- Остеокласти – це багатоядерні клітини, що резорбують кістки та походять від клітин-попередників лінії макрофагів/моноцитів.
- Остеоцити походять від остеобластів, які під час утворення нової кістки вбудовуються в кістковий матрикс і диференціюються в остеоцити. Ці клітини утворюють пов'язану клітинну мережу, що разом із нервовими волокнами, розташованими в кістці, впливає на реакцію на механічне навантаження. Остеоцити відчують механічне напруження і реагують, зумовлюючи ремоделювання кісток (див. далі) та виділяючи *склеростин*, *глікопротеїн*, який зв'язується з рецепторами на остеобластах, щоб пригнічувати утворення кісток (McClung, 2017).
- Іншими важливими клітинами в кістці є моноцити/макрофаги, лімфоцити та ендотеліальні клітини судин; вони секретують цитокіни та інші медіатори, задіяні в ремоделюванні кісток.

Остеоїд – це органічний матрикс кістки, а його головним компонентом є колаген. Інші складові, зокрема *протеоглікани*, *остеокальцин* та різні фосфопротеїни, також важливі; один з них, *остеонектин*, зв'язується як з кальцієм, так і з колагеном і в такий спосіб пов'язує ці два основні компоненти кісткового матриксу.

Кристали фосфату кальцію зберігаються у формі гідроксиапатиту $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ в остеоїді, перетворюючи його на твердий матрикс кістки.

На додаток до своєї структурної функції, кістка відіграє головну роль у гомеостазі кальцію.

РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТОК

У нашому розумінні ремоделювання кісток досягнуло значного прогресу (див. огляди: Harslof & Langdahl, 2016; Tabatabaei-Malazy, 2017).

Процес ремоделювання охоплює:

- активність остеобластів та остеокластів (див. рис. 37.1);
- дію різних цитокінів (див. рис. 37.1 та 37.2);
- обмін мінералів кісток – зокрема кальцію й фосфату;
- дію декількох гормонів: паратиреоїдного гормону (ПТГ), родини вітаміну D, естрогенів, гормону росту, стероїдів, кальцитоніну та різних цитокінів.

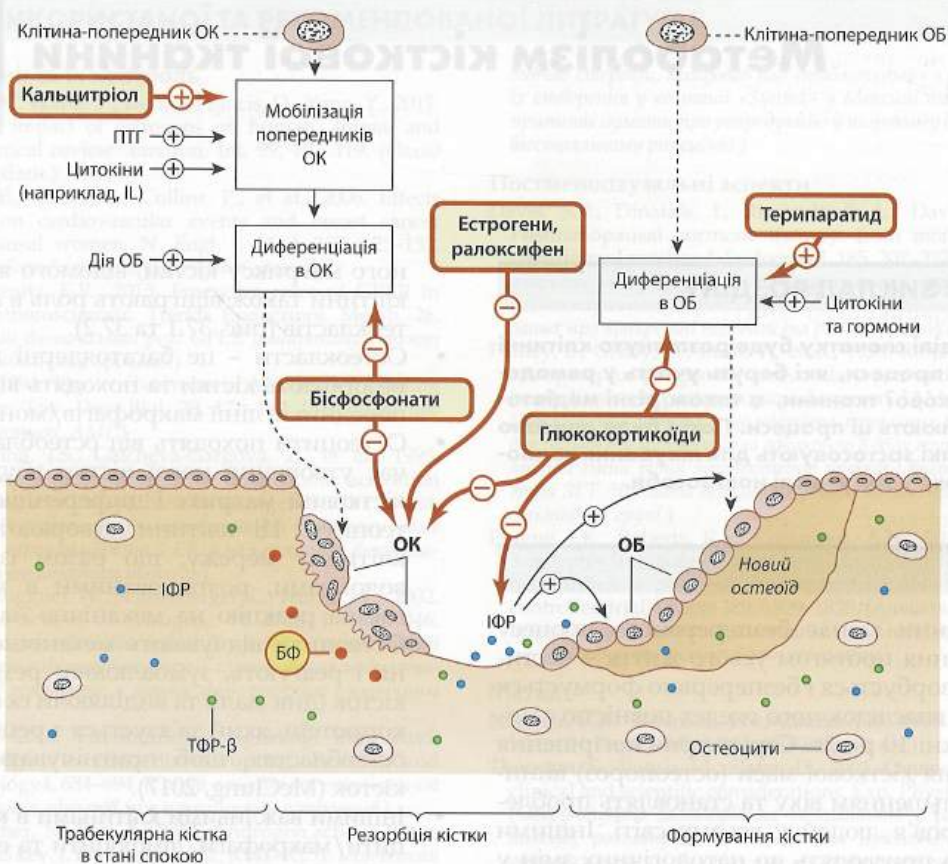


Рис. 37.1 Цикл ремоделювання кісток та дія гормонів, цитокінів і лікарських засобів. Трабекулярна кістка в стані спокою: цитокіни, такі як інсуліноподібний фактор росту (ІФР) та трансформувальний фактор росту (ТФР) β, показані як крапки, вбудовані в кістковий матрикс. Проілюстровано резорбцію кістки та формування кістки. Вбудовані бісфосфонати (БФ) поглинаються остеокластами (ОК) при резорбції кістки (не показано). ІЛ – інтерлейкін; ОБ – остеобласти; ПТГ – паратиреоїдний гормон

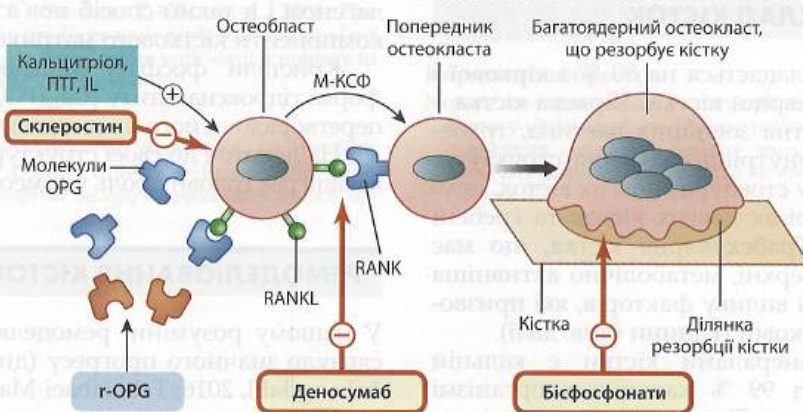


Рис. 37.2 Схематичне зображення ролі остеобласта та цитокінів у диференціації й активації остеокласта та впливу на це лікарських засобів. При стимуляції остеобласт експресує поверхневий ліганд – ліганд RANK (RANKL). RANKL взаємодіє з рецептором на остеокласті – рецептором диференціації та активації остеокластів, який називають рецептором-активатором ядерного фактора κB (RANK), що спричиняє диференціацію та активацію попередників остеокластів з утворенням зрілих остеокластів. Бісфосфонати пригнічують резорбцію кісток остеокластами. Антитіла проти RANKL (наприклад, деносумаб) зв'язують RANKL та запобігають взаємодії RANK–RANKL. Склеростин пригнічує проліферацію остеобластів і стимулює секрецію RANKL. Лікарські засоби, які застосовують у клінічній практиці, обведено червоними рамками. ІЛ – інтерлейкін; М-КСФ – макрофагальний колонієстимулювальний фактор; ПТГ – паратиреоїдний гормон; OPG – остеопротегерин

Харчування, лікарські засоби та фізичні фактори (фізичні вправи, навантаження) також впливають на ремоделювання. Втрата кісток (0,5–1 % на рік) починається у віці 35–40 років у осіб обох статей і прискорюється в 10 разів під час менопаузи у жінок або при кастрації у чоловіків, а потім поступово встановлюється на рівні 1–3 % на рік. Втрата під час менопаузи зумовлена підвищеною активністю остеокластів і уражує головним чином трабекулярну кістку; пізніші втрати в осіб обох статей зі збільшенням віку зумовлені зменшенням кількості остеобластів і уражують переважно кіркову кістку.

ДІЯ КЛІТИН І ЦИТОКІНІВ

Цикл ремоделювання починається із мобілізації попередників остеокластів з подальшою індукованою цитокінами диференціацією їх до зрілих багатоядерних остеокластів (див. рис. 37.1).

Остеокласти прилипають до ділянки трабекулярної кістки, утворюючи розірвану облямівку в місці прикріплення. Вони рухаються уздовж кістки, утворюючи заглиблення шляхом секреції іонів водню і протеолітичних ферментів, переважно катепсину К. Цей процес поступово вивільняє цитокіни, такі як інсуліноподібний фактор росту (ІФР) 1 та трансформувальний фактор росту (ТФР) β , що були вбудовані в остеоїд (див. рис. 37.1); вони, у свою чергу, мобілізують та активують послідовні групи остеобластів, які отримали стимул до розвитку з клітин-попередників і очікують мобілізації (див. рис. 37.1). Остеобласти заповнюють це місце, синтезуючи і секретуючи остеоїд ІФР-1 та ТФР- β (які вбудовуються в остеоїд; див. вище). Деякі остеобласти вбудовуються в остеоїд, утворюючи остеоцити; інші взаємодіють з попередниками остеокластів та активують їх – і цей цикл розпочинається знову.

Крім ІФР-1 та ТФР- β , участь у ремоделюванні кісток беруть також інші цитокіни, зокрема інші представники родини ТФР- β , включно з кістковими морфогенетичними білками (англ. bone morphogenetic proteins, BMP), кілька інтерлейкінів, різні гормони та представники родини фактора некрозу пухлини (англ. tumour necrosis factor, TNF). Член останньої родини – ліганд для рецептора клітини – попередника остеокласта – має особливе значення. Це *рецептор-активатор ядерного фактора κ B* (NF- κ B) (англ. receptor activator of nuclear factor κ B, RANK); NF- κ B є основним фактором транскрипції, що бере участь у диференціації та активації остеокластів. І, не дивно, що його ліганд називають лігандом RANK (англ. RANK ligand, RANKL).

▼ Остеобласти синтезують і виділяють *остеопротектерин* (англ. osteoprotegerin, OPG), який ідентичний RANK і функціонує як рецептор-пастка. У процесі взаємодії клітин – попередників остеобластів та остеокластів OPG може зв'язуватися з RANKL¹ (який

генерують такі самі клітини, що й OPG) та пригнічувати зв'язування RANKL з функціональним рецептором RANK на клітині-попереднику остеокласта (див. рис. 37.2). Співвідношення RANKL і OPG критичне для утворення та активності остеокластів, а система RANK/RANKL/OPG є фундаментальною для ремоделювання кісток (див. огляд: Boyce & Xing, 2008; Wright et al., 2009). *Деносумаб* – це препарат з антитіл, спрямованих проти RANKL, який у клінічній практиці використовують для лікування остеопорозу.

ОБМІН МІНЕРАЛІВ КІСТОК

Основними мінералами кісток є кальцій і фосфати.

МЕТАБОЛІЗМ КАЛЬЦІЮ

До щоденного обміну мінералів кісток під час ремоделювання залучено близько 700 мг кальцію. Кальцій має численні фізіологічні функції. Внутрішньоклітинний Ca^{2+} є частиною механізму передавання сигналу в багатьох клітинах (див. розд. 4), тому концентрацію Ca^{2+} у позаклітинній рідині та плазмі, яка зазвичай становить близько 2,5 ммоль/л, потрібно контролювати з великою точністю. Концентрація Ca^{2+} у плазмі регулюється співвідношенням між ПТГ та різними формами вітаміну D (рис. 37.3 та 37.4); свою роль у цьому процесі також відіграє кальцитонін.

Всмоктування кальцію в кишківнику опосередковане Ca^{2+} -зв'язувальним білком, синтез якого регулюється кальцитріолом (див. рис. 37.3). Ймовірно, що загальний вміст кальцію в організмі переважно контролюється цим механізмом всмоктування, оскільки рівень екскреції Ca^{2+} із сечею зазвичай залишається більш-менш постійним. Однак при підвищеній концентрації Ca^{2+} у крові його виведення із сечею збільшується, а при низькій концентрації екскреція із сечею може зменшуватися за допомогою ПТГ та кальцитріолу, які обидва посилюють реабсорбцію Ca^{2+} у ниркових каналцях (див. рис. 37.3).

МЕТАБОЛІЗМ ФОСФАТІВ

Фосфати є важливими компонентами кісткової тканини, а також відіграють вирішальну роль у структурі та функціонуванні всіх клітин організму. Вони є складовими нуклеїнових кислот, забезпечують енергією у формі АТФ і контролюють (за допомогою фосфорилування) активність багатьох функціональних білків. Вони також виконують роль внутрішньоклітинних буферів та беруть участь у виведенні іонів водню нирками.

Поглинання фосфатів – це енерговитратний процес, який регулюється *кальцитріолом*. Відкладення фосфатів у кістці (у формі гідроксиапатиту) залежить від концентрації у плазмі паратиреоїдного гормону, який разом із кальцитріолом мобілізує як Ca^{2+} , так і фосфати із кісткового матриксу. Фосфати виводяться нирками; тут ПТГ пригнічує їх реабсорбцію і тим самим збільшує експресію.

¹ RANKL також іноді помилково називають лігандом OPG.

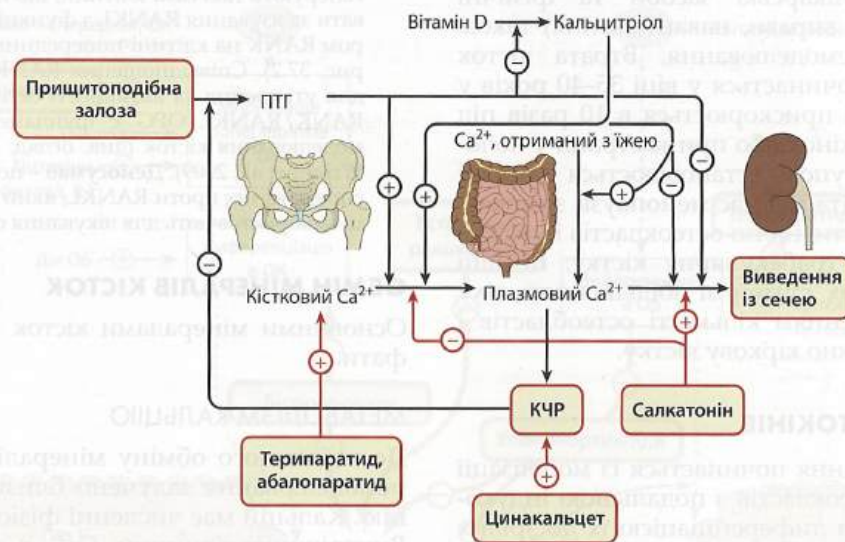


Рис. 37.3 Основні фактори, які беруть участь у підтриманні концентрації Ca^{2+} у плазмі, та дія лікарських засобів. Рецептор кальцію на клітині прищитоподібної залози є рецептором, зв'язаним з G-білком. Ендогенний кальцитонін, що виділяється щитоподібною залозою, пригнічує мобілізацію Ca^{2+} з кістки і зменшує його реабсорбцію в нирках, тим самим знижуючи рівень Ca^{2+} у крові. КЧР – кальцій-чутливий рецептор; ПТГ – паратиреоїдний гормон

ГОРМОНИ, ЩО БЕРУТЬ УЧАСТЬ У МЕТАБОЛІЗМІ ТА РЕМОДЕЛЮВАННІ КІСТОК

Основними гормонами, які беруть участь у метаболізмі та ремоделюванні кісток, є ПТГ, родина вітаміну D, естрогени та кальцитонін. Також на кістки впливають глюкокортикоїди та гормони щитоподібною залози.

ПАРАТИРЕОЇДНИЙ ГОРМОН

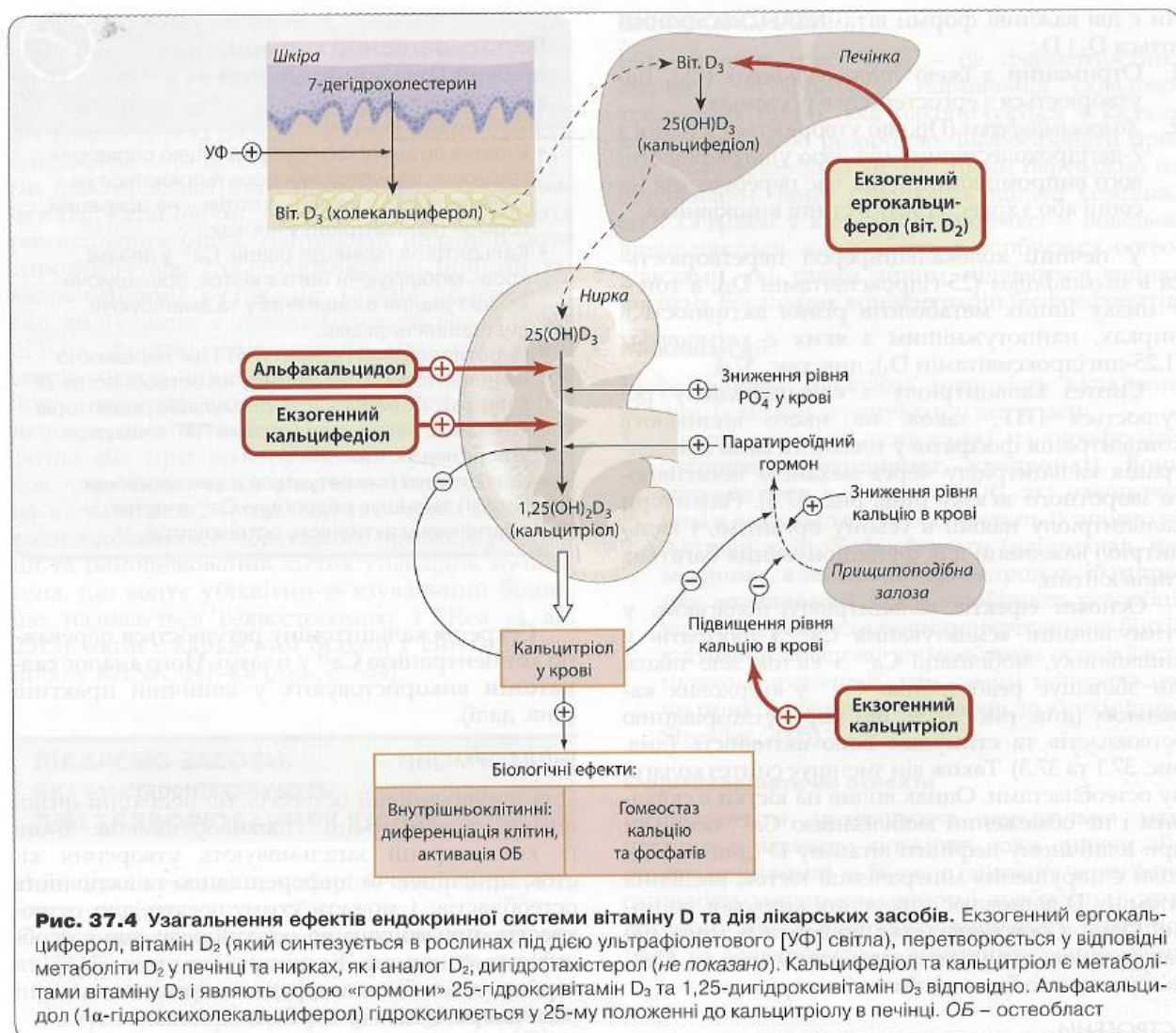
ПТГ, який складається з одностороннього 84-амінокислотного поліпептиду, є важливим фізіологічним регулятором метаболізму Ca^{2+} . Він діє на рецептори ПТГ 1-го типу² – рецептори, зв'язані з G-білками, наявні в різних тканинах, особливо в кістках, де вони експресуються на клітинних мембранах остеобластів, та в нирках, – для підтримання концентрації Ca^{2+} у плазмі шляхом активації аденілатциклази та фосфоліпази C. Тісно пов'язана молекула, відома як споріднений з паратиреоїдним гормоном пептид (СПТГП, *англ.* parathyroid hormone-related peptide, PTHrP), має такий самий N-кінець, що і ПТГ, і може активувати рецептори ПТГ у подібний спосіб (Harslof & Langdahl, 2016). Коли ПТГ активує остеобластні рецептори ПТГ 1-го типу, остеобласти експресують RANKL, який зв'язується з RANK на остеокластах, активуючи їх та збільшуючи швидкість резорбції.

Ремоделювання кісток

- Кістки постійно ремоделюються протягом усього життя. Цикл ремоделювання охоплює такі етапи:
 - остеокласти, активовані остеобластами, резорбують кістку, утворюючи заглиблення в трабекулярній кістці. У ці заглиблення кістоутворювальні остеобласти секретують остеоїд (кістковий матрикс), який складається переважно з колагену, але також містить остеокальцин, остеонектин, фосфопротеїни та цитокіни, такі як інсуліноподібний фактор росту (ІФР) та трансформувальний фактор росту (ТФР) β ;
 - остеоїд потім мінералізується, тобто утворюються кристали комплексів фосфату кальцію (гідроксиапатити).
- Кістковий метаболізм та мінералізація регулюються паратиреоїдним гормоном, родиною вітаміну D та різними цитокінами (наприклад, ІФР, родина ТФР- β та інтерлейкінами). Зниження фізіологічного рівня естрогенів, а також терапевтичні концентрації глюкокортикоїдів можуть призвести до резорбції кісток, не збалансованої процесом утворення кісток, що в остаточному підсумку спричиняє остеопороз.

ПТГ мобілізує Ca^{2+} з кісток, сприяє його реабсорбції нирками та стимулює синтез кальцитріолу, що, у свою чергу, збільшує всмоктування Ca^{2+} з кишківника та діє в синергії з ПТГ у мобілізації кісткового Ca^{2+} (див. рис. 37.3 та 37.4). ПТГ сприяє виведенню фосфатів, отже, його кінцевий ефект

² Рецептор ПТГ 1-го типу є основним; рецептор ПТГ 2-го типу – це також трансмембранний рецептор, зв'язаний з G-білком, який експресується в низці тканин, зокрема центральній нервовій системі, підшлунковій залозі, яєчках та плаценті. Його функції менш зрозумілі.



полягає у підвищенні концентрації Ca^{2+} у плазмі та зниженні концентрації фосфатів.

Є дві конформації рецепторів ПТГ (R0 та RG). Коротша тривалість активації (та анаболічний ефект) спостерігається у лігандів, які мають більшу спорідненість до конформації RG, тоді як ліганди, що зв'язують із рецепторами у стані R0, мають тривалішу дію, що призводить до резорбції кісток. Стійкий рівень ПТГ мобілізує Ca^{2+} з кісток і зменшує ниркову екскрецію Ca^{2+} . На відміну від цього, низькі переривчасті терапевтичні дози ПТГ стимулюють активність остеобластів і посилюють формування кісток.

Паратиреоїдний гормон синтезується в клітинах прищитоподібних залоз і зберігається у везикулах. Основним фактором, що контролює його секрецію, є концентрація іонізованого кальцію в плазмі крові. Низька концентрація Ca^{2+} у плазмі стимулює секрецію ПТГ, а висока концентрація Ca^{2+} її зменшує за рахунок зв'язування з кальцій-чутливим рецептором (КЧР; англ. calcium-sensing receptor, CaSR; див. розд. 3 та

рис. 37.3) та його активації (див. огляди: Stewart, 2004; Deal, 2009). Цинакальцет підвищує чутливість КЧР до плазматичного Ca^{2+} , зменшуючи тим самим секрецію ПТГ.

Терипаратид та абалопаратид є клінічно схваленими синтетичними аналогами ПТГ та СПТГП відповідно з більш короткими ланцюгами.

ВІТАМІН D

Вітамін D (кальциферол) складається з групи ліпофільних попередників, які в організмі перетворюються в біологічно активні метаболіти, що функціонують як справжні гормони, циркулюючи в крові та регулюючи діяльність різних типів клітин (див.: Reichel et al., 1989). Їхньою основною функцією, опосередкованою ядерними рецепторами надродина стероїдних рецепторів (див. розд. 3), є підтримка рівня Ca^{2+} у плазмі за рахунок збільшення всмоктування Ca^{2+} в кишківнику, мобілізації Ca^{2+} з кісток та зменшення його ниркової екскреції (див. рис. 37.3). У люди-

ни є дві важливі форми вітаміну D, які називаються D₂ і D₃:

1. Отриманий з їжею *ергокальциферол* (D₂), що утворюється з ергостеролу в рослинах.
2. *Холекальциферол* (D₃), що утворюється в шкірі з 7-дегідрохолестерину під дією ультрафіолетового випромінювання під час перебування на сонці або з холестерину в стінці кишечника.

У печінці холекальциферол перетворюється в *кальцифедіол* (25-гідроксивітамін D₃), а той – у низку інших метаболітів різної активності в нирках, найпотужнішим з яких є *кальцитріол* (1,25-дигідроксивітамін D₃); див. рис. 37.4.

Синтез кальцитріолу з кальцифедіолу регулюється ПТГ, також на нього впливають концентрація фосфатів у плазмі та сама концентрація кальцитріолу через механізм негативного зворотного зв'язку (див. рис. 37.4). Рецептори кальцитріолу наявні в усьому організмі, і кальцитріол важливий для функціонування багатьох типів клітин.

Основні ефекти кальцитріолу полягають у стимулюванні всмоктування Ca²⁺ і фосфатів у кишечнику, мобілізації Ca²⁺ з кісток, але також він збільшує реабсорбцію Ca²⁺ у ниркових канальцях (див. рис. 37.3). Він сприяє дозріванню остеокластів та стимулює їхню активність (див. рис. 37.1 та 37.3). Також він зменшує синтез колагену остеобластами. Однак вплив на кістки є складним і не обмежений мобілізацією Ca²⁺, оскільки при клінічному дефіциті вітаміну D (див. с. 572), коли є порушення мінералізації кісток, введення вітаміну D відновлює утворення кісткової тканини. Одне з пояснень може полягати в тому, що кальцитріол стимулює синтез *остеокальцину*, Ca²⁺-зв'язувального білка кісткового матриксу.

ЕСТРОГЕНИ

Естрогени відіграють важливу роль у підтриманні цілісності кісток у дорослих жінок, впливаючи на остеобласти та остеокласти. Естроген пригнічує цитокіни, які мобілізують остеокласти, і протистойть діям ПТГ, пов'язаним із резорбцією кісток та мобілізацією Ca²⁺. Він збільшує проліферацію остеобластів, підвищує вироблення ТФР-β і кісткових морфогенетичних білків, а також пригнічує апоптоз. Відміна естрогену, як це фізіологічно відбувається при менопаузі, часто призводить до розвитку остеопорозу.

КАЛЬЦИТОНІН

Кальцитонін – пептидний гормон, який виділяють С-клітини у фолікулах щитоподібної залози (див. розд. 35).

Основний вплив кальцитоніну здійснює на кістки; він пригнічує резорбцію кісток, зв'язуючись з інгібувальним рецептором на остеокластах. У нирках він зменшує реабсорбцію Ca²⁺ і фосфатів у проксимальних канальцях. Його загальний ефект полягає у зменшенні концентрації Ca²⁺ у плазмі крові (див. рис. 37.3).

Паратиреоїдний гормон, вітамін D та мінеральний гомеостаз кісток



- Родина вітаміну D є попередницею справжніх гормонів; попередники перетворюються на кальцифедіол у печінці, а потім – на основний гормон (кальцитріол) у нирках.
- Кальцитріол підвищує рівень Ca²⁺ у плазмі крові, мобілізуючи його з кісток, збільшуючи всмоктування в кишечнику та зменшуючи виведення нирками.
- Паратиреоїдний гормон (ПТГ) діє переважно на рецептори ПТГ 1-го типу на остеобластах та в нирках. Переривчаста стимуляція рецепторів ПТГ синтетичними аналогами ПТГ стимулює утворення кісток.
- Кальцитонін (секретується в щитоподібній залозі) зменшує резорбцію Ca²⁺ з кісток, пригнічуючи активність остеокластів.

Секреція кальцитоніну регулюється переважно концентрацією Ca²⁺ у плазмі. Його аналог **салкаторин** використовують у клінічній практиці (див. далі).

ІНШІ ГОРМОНИ

Для диференціації остеобластів необхідні фізіологічні концентрації глюкокортикоїдів. Вищі їх концентрації загальмовують утворення кісток, пригнічуючи диференціацію та активність остеобластів, і можуть стимулювати дію остеокластів, призводячи до остеопорозу, що є особливістю синдрому Кушінга (див. рис. 34.7) та серйозним побічним ефектом при застосуванні глюкокортикоїдів (розд. 34).

Тироксин стимулює дію остеокластів, зменшуючи щільність кісткової тканини і вивільняючи Ca²⁺. Остеопороз виникає у поєднанні з тиреотоксикозом, тому важливо не використовувати надмірні дози тироксину для лікування гіпотиреозу (див. розд. 35).

ЗАХВОРЮВАННЯ КІСТОК

Зменшення кісткової маси зі спотворенням мікроархітектури називають *остеопорозом*, зниження вмісту мінералів – *остеопенією*. Двохенергетична рентгенівська денситометрія (англ. dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) та кількісна комп'ютерна томографія є стандартними методами оцінювання ступеня тяжкості остеопорозу та моніторингу ефекту від лікування (Riggs et al., 2012). Остеопоротичні переломи кісток часто трапляються після мінімальних травм. Найпоширенішими причинами остеопорозу є постменопаузальний дефіцит естрогену та вікове погіршення гомеостазу кісток. За підрахунками, у 50 % жінок та 20 % чо-

ловіків, старших за 50 років, трапляється перелом кістки через остеопороз. Зі збільшенням тривалості життя масштаби остеопорозу зросли до рівня епідемії та є важливою проблемою охорони здоров'я, оскільки це захворювання уражує близько 75 млн осіб у США, Японії та Європі. До факторів, що його провокують, також належать катаболічні гормони, які посилюють розщеплення білка, наприклад надмірні дози тироксину або глюкокортикоїдів. Іншими захворюваннями кісток, що можна попередити або вилікувати, є *остеомалія* та *рахіт* (ювенільна форма остеомалії), при яких спостерігаються порушення мінералізації кісток через дефіцит вітаміну D при аліментарній недостатності вітаміну D та нестачі сонячного світла або при захворюваннях нирок, унаслідок чого знижується синтез активного гормону кальцитріолу (розд. 30), та *хвороба Педжета*, коли відбувається порушення процесів резорбції та ремоделювання кісток унаслідок мутації гена, що кодує убіквітин-зв'язувальний білок³, що називається секвестосою 1 (Rea et al., 2013), який є каркасним білком у сигнальному шляху RANK/NF-κB (див. с. 564).

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ КІСТОК

Нині для лікування остеопорозу використовують два типи лікарських засобів:

1. **Антирезорбтивні препарати**, що зменшують втрату кісткової маси, наприклад бісфосфонати, кальцитонін, селективні модулятори естрогенових рецепторів (СМЕР), деносумаб, препарати кальцію.
2. **Анаболічні засоби**, що збільшують утворення кісток, наприклад ПТГ, терипаратид.

Рахіт та остеомалію лікують препаратами вітаміну D.

Хвороба Педжета є поширеною, але симптоматику має лише незначний відсоток пацієнтів; якщо медикаментозне лікування потрібне для таких симптомів, як біль у кістках, то переривчасті курси прийому бісфосфонатів, зокрема ризедронату, памідронату або золедронату (див. далі) можуть здійснити сприятливий вплив, який триває протягом декількох років, і є набагато зручнішими, ніж часті ін'єкції салкаторіну, що раніше були єдиним ефективним способом медичного лікування.

³ Убіквітин (розд. 6) – це невеликий регуляторний білок, наявний у майже всіх клітинах тіла. Він спрямовує білки до відділів клітини, зокрема протеасому, яка руйнує та переробляє білки. Убіквітин-зв'язувальні білки взаємодіють з убіквітинованими мішенями та регулюють різноманітні біологічні процеси, у тому числі ендцитоз, передавання сигналу, транскрипцію та відновлення ДНК.

БІСФОСФОНАТИ

Бісфосфонати (рис. 37.5) – це ферментостійкі аналоги пірофосфату, нормальної складової тканинних рідин, яка накопичується в кістках та регулює їхню резорбцію. Бісфосфонати пригнічують резорбцію кісток, діючи переважно на остеокласти. Вони утворюють щільні комплекси з кальцієм у кістковому матриксі й повільно вивільняються, коли кістка резорбується остеокластами, які, таким чином, піддаються впливу високих локальних концентрацій бісфосфонатів.

Механізм дії

Бісфосфонати знижують швидкість кісткового обміну. Їх можна згрупувати у два класи:

1. Прості сполуки, дуже схожі на пірофосфат (наприклад, **етидронат**, **клодронат**). Вони включаються в аналоги АТФ, які накопичуються в остеокластах та сприяють їх апоптозу.
2. Активні амінобісфосфонати (наприклад, **памідронат**, **алендронат**, **ризедронат**, **ібандронат**, **золедронат**). Вони запобігають резорбції кісток, перешкоджаючи прикріпленню білків клітинної поверхні до мембрани остеокласта шляхом преніляції, тим самим попереджаючи прикріплення остеокластів до кістки (див.: Stewler, 2005).

Фармакокінетичні аспекти

Бісфосфонати застосовують перорально натщесерце з великою кількістю води сидючи або стоячи принаймні за 30 хв до сніданку через їхню схильність викликати серйозні проблеми зі стравоходом, або, у випадку памідронату, ібандронату та золедронату, – внутрішньовенно. Вони

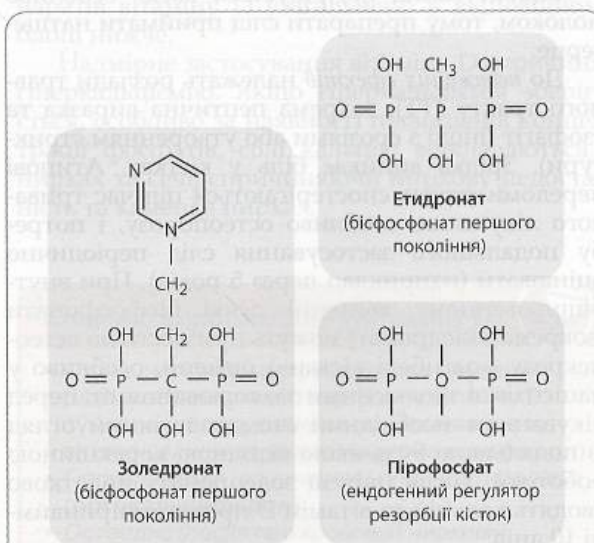


Рис. 37.5 Будова бісфосфонатів. Заміна атома кисню в пірофосфаті робить сполуки ферментостійкими. Додавання N-вмісного бічного ланцюга змінює механізм дії (див. текст) і значно збільшує активність

Бісфосфонати



- Активні при пероральному застосуванні, стабільні аналоги пірофосфату, які включаються в кістку, що ремодулюється, і залишаються там протягом місяців або років.
- Вивільняються, коли відбувається резорбція кісток, опосередкована остеокластами, і таким чином остеокласти піддаються впливу бісфосфонатів.
- Препарати першого покоління (наприклад **етидронат**) діють, спричиняючи апоптоз остеокластів.
- Препарати другого покоління (наприклад **ризедронат**) з N-вісними бічними ланцюгами набагато активніші та запобігають дії остеокластів, пригнічуючи реакції преніляції, необхідні для прикріплення функціональних білків до мембрани.
- Довгостроково бісфосфонати використовують для профілактики та лікування остеопорозу і хвороби Педжета.
- Основним небажаним ефектом є порушення роботи травного тракту (особливо стравоходу); рідкісною, але серйозною побічною дією найактивніших препаратів (зокрема **золедронату**) є остеонекроз щелепи.

погано всмоктуються з кишківника. Близько 50 % абсорбованого препарату накопичується в місцях мінералізації кісток, де він залишається адсорбованим на кристалах гідроксиапатиту протягом місяців або років, поки кістка не резорбується. Вільний препарат виводиться у незміненому вигляді нирками.

Всмоктування погіршується їжею, особливо молоком, тому препарати слід приймати натщесерце.

До небажаних ефектів належать розлади травного тракту (ТТ), зокрема пептична виразка та езофагіт (іноді з ерозіями або утворенням стриктури). Зрідка виникає біль у кістках. Атипові переломи стегна спостерігаються під час тривалого лікування, особливо остеопорозу, і потребу подальшого застосування слід періодично оцінювати (наприклад через 5 років). При внутрішньовенному введенні деякі бісфосфонати (зокрема **золедронат**) можуть призвести до остеонекрозу («загибелі кістки») щелепи, особливо у пацієнтів зі злоякісними захворюваннями; перед лікуванням необхідний стоматологічний огляд (з подальшою будь-якою вказаною корекційною роботою). Після інфузії **золедронату** додатково вводять кальцій та вітамін D протягом принаймні 10 днів.

Клінічне використання

Алендронат, ібандронат та ризедронат застосовують перорально для профілактики та лікування остеопорозу. Альтернативою є етидронат.

Клінічне використання бісфосфонатів



- Остеопороз:
 - «первинна» профілактика переломів у осіб з високим ризиком (наприклад, з діагностованим остеопорозом, кількома факторами ризику остеопорозу, тривалим лікуванням системними глюкокортикоїдами);
 - «вторинна» профілактика після остеопоротичного перелому;
 - **алендронат** перорально щодня або раз на тиждень на додаток до кальцію з вітаміном D₃. Альтернативою є **ризедронат** або **етидронат**; **золедронат** застосовують раз на рік або навіть рідше шляхом внутрішньовенної інфузії; це найактивніший бісфосфонат і з великою ймовірністю спричиняє остеонекроз щелепи, тому стоматологічний огляд та корекційна стоматологічна робота є необхідними передумовами лікування.
- Злоякісні захворювання з ураженням кісток (наприклад, метастатичний рак грудної залози, множинна мієлома):
 - для зменшення ушкодження кісток, болю та гіперкальціємії (наприклад, **клодронат**, **ібандронат**, **золедронат**).
- Хвороба Педжета: застосовують **ризедронат**, **памідронат** у переривчастому режимі у пацієнтів із симптомами.

Клодронат призначають пацієнтам зі злоякісними захворюваннями з ураженням кісток, а памідронат вводять шляхом внутрішньовенної інфузії для лікування гіперкальціємії при злоякісних новоутвореннях або хвороби Педжета. Ібандронат вводять внутрішньовенно кожні 3–4 тиж. пацієнтам із раком грудної залози з метастазами в кістку, або кожні 3 міс. для лікування постменопаузального остеопорозу. Золедронат, який вводять шляхом внутрішньовенної інфузії, застосовують при запущених злоякісних пухлинах з ураженням кісток, при хворобі Педжета та в окремих випадках остеопорозу (у постменопаузі або у чоловіків), коли його вводять один раз на рік або навіть рідше (див. блок «Клінічне використання»).

ЕСТРОГЕНИ ТА СПОРІДНЕНІ СПОЛУКИ

Зниження рівня ендogenous естрогену є основним фактором розвитку постменопаузального остеопорозу, і є дані, що введення естрогену як замісної гормональної терапії (ЗГТ; див. розд. 36) може покращувати цей стан. Але ЗГТ діє на багато систем, тому було розроблено новіші засоби (наприклад **ралоксифен**, див. розд. 36), які виявляють агоністичні ефекти на одні тканини та антагоністичні ефекти на інші. Їх називають *селективними модуляторами естрогенових рецепторів (СМЕР)*.

РАЛОКСИФЕН

Ралоксифен – це СМЕР, який стимулює остеобласти та пригнічує остеокласти. Він також чинить агоністичну дію на серцево-судинну систему та антагоністичну дію на тканини грудної залози й матку.

Ралоксифен добре всмоктується в ТТ і зазнає суттєвого метаболізму при першому проходженні через печінку, утворюючи глюкуронід, який характеризується ентерогепатичною рециркуляцією. Системна біодоступність становить лише близько 2 %. Незважаючи на низьку концентрацію в плазмі, ралоксифен концентрується в тканинах і перетворюється на активний метаболіт у печінці, легенях, кістках, селезінці, матці та нирках. Середній період його напіввиведення становить 32 год. Препарат виводиться з організму переважно з фекаліями.

До *небажаних ефектів* належать припливи, судоми в ногах, грипоподібні симптоми та периферійні набряки. Рідше трапляються тромбоз флебіт і тромбоемболія. Інші рідкісні побічні ефекти – це тромбоцитопенія, порушення роботи ТТ, висип, підвищений артеріальний тиск та артеріальна тромбоемболія. Ралоксифен не рекомендовано застосовувати для первинної профілактики остеопоротичних переломів, але це одна з альтернатив бісфосфонатам для вторинної профілактики у жінок під час постменопаузи, які не переносять бісфосфонати.

ПАРАТИРЕОЇДНИЙ ГОРМОН І ТЕРИПАРАТИД

ПТГ та фрагменти ПТГ, введені в низьких дозах, парадоксально *стимулюють* активність остеобластів та *посилюють* формування кісток, і їх застосовують для лікування остеопорозу, особливо в тих пацієнтів, які отримують системні кортикостероїди. Основним препаратом, який нині використовують, є **теріпаратид** – пептидний фрагмент (1–34) рекомбінантного ПТГ. Тісно пов'язана молекула, абалопаратид (що складається з 34 амінокислот людського, спорідненого з паратиреоїдним гормоном, пептиду), нещодавно отримала ліцензію в США для лікування остеопорозу в жінок у постменопаузі, які мають високий ризик переломів або не можуть застосовувати інші методи лікування. Вважають, що більша спорідненість абалопаратиду до конформації RG рецептора ПТГ 1-го типу зумовлює збільшення утворення кісткової тканини, не спричиняючи резорбції кістки (Harslof & Langdahl, 2016).

Терипаратид є ефективним при остеопорозі, стимулюючи утворення нових кісток. Він збільшує кісткову масу, структурну цілісність та міцність кістки за рахунок підвищення кількості остеобластів та активації тих остеобластів, які вже є в кістці. Препарат також зменшує апоптоз остеобластів.

Терипаратид вводять підшкірно один раз на день. Він добре переноситься і має досить мало

серйозних побічних ефектів. Можуть виникати нудота, запаморочення, головний біль та артралгії. Є повідомлення про легку гіперкальціємію, транзиторну ортостатичну гіпотензію та судоми в ногах. З огляду на занепокоєння щодо довготривалої ефективності та безпеки, максимальну тривалість лікування терипаратидом потрібно обмежити до 24 міс. і не повторювати.

ПРЕПАРАТИ ВІТАМІНУ D

Препарати вітаміну D використовують для лікування дефіциту вітаміну D, проблем з кістками, пов'язаних з нирковою недостатністю («ниркова остеодистрофія»), та гіпопаратиреозу – гострий гіпопаратиреоз лікують внутрішньовенними препаратами кальцію та ін'єкційними препаратами вітаміну D.

Основним препаратом вітаміну D, який застосовують у клінічній практиці, є **ергокальциферол**. Інші препарати – **альфакальцидол** і **кальцитріол**. Їх усі можна використовувати перорально, і вони добре всмоктуються, якщо немає обструктивних захворювань печінки (вітамін D є жиророзчинним, а для його засвоєння потрібні солі жовчних кислот). **Парикальцитол**, синтетичний аналог вітаміну D, менше потенційно здатний спричиняти гіперкальціємію, застосовують для лікування та профілактики вторинного гіпопаратиреозу, який виникає у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю через пов'язану з цим гіперфосфатемію (Salusky, 2005).

При пероральному застосуванні вітамін D зв'язується зі специфічним α -глобуліном у крові, а екзогенний вітамін D зберігається в жировій тканині протягом багатьох місяців після введення. Основний шлях виведення – з фекаліями.

Інформацію про клінічне використання препаратів вітаміну D узагальнено у відповідному блоці нижче.

Надмірне застосування вітаміну D спричиняє гіперкальціємію. Якщо гіперкальціємія зберігається, особливо за наявності підвищеної концентрації фосфатів, солі кальцію відкладаються в нирках та сечі, спричиняючи ниркову недостатність та камені в нирках.

Клінічне використання вітаміну D



- Стани дефіциту: профілактика та лікування *рахіту, остеопорозу* та дефіциту вітаміну D, зумовлених порушеннями всмоктування та захворюваннями печінки (**ергокальциферол**).
- Гіпокальціємія, спричинена *гіпопаратиреозом* (**ергокальциферол**).
- *Остеодистрофія* при хронічній нирковій недостатності, що є наслідком зниженого вироблення кальцитріолу (**кальцитріол** або **альфакальцидол**).

Під час терапії вітаміном D слід контролювати рівень Ca^{2+} у плазмі крові.

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Деносумаб – це рекомбінантне моноклональне антитіло людини, яке пригнічує RANKL, основний сигнал для резорбції кісток (див. с. 564). Цей препарат є особливо корисним у випадках, коли не можна використовувати бісфосфонати. Його ліцензовано для лікування остеопорозу в чоловіків та жінок у постменопаузі, які мають високий ризик переломів. Деносумаб можна застосовувати для профілактики пов'язаних зі скелетом побічних явищ у пацієнтів з метастазами в кістках від солідних пухлин, а також для лікування втрати кісткової маси у пацієнтів, які отримують гормональну абляційну терапію при раку грудної залози або раку передміхурової залози. Дефіцити кальцію і вітаміну D мають бути скориговані, а необхідні стоматологічні втручання потрібно провести до початку лікування деносумабом, щоб зменшити ризик остеонекрозу щелепи (як з потужними бісфосфонатами, див. блок «Клінічне використання» на с. 570). Його вводять шляхом підшкірних ін'єкцій (60 мг) кожні 6 міс. жінкам з постменопаузальним остеопорозом або чоловікам із раком передміхурової залози із підвищеним ризиком остеопорозу через абляцію гормонами чи частіше (щомісяця) пацієнтам із метастазами в кістках. Побічними ефектами є зміни перистальтики кишечника (діарея або закріп), задишка, гіпокальціємія, гіпосфатемія, інфекції (зокрема респіраторні, інфекції вуха, целюліт), висип, а також (рідко) остеонекроз щелепи.

КАЛЬЦИТОНІН

Основним препаратом, доступним для клінічного використання (див. відповідний блок), є **салкатонін** (синтетичний кальцитонін лосося). Також застосовують синтетичний кальцитонін людини. Кальцитонін вводять підшкірно або внутрішньов'язово, в місці ін'єкції може спостерігатися місцева запальна дія. Його також можна вводити інтраназально, це зручніше, але менш ефективно. Період напіввиведення препарату з плазми крові становить 4–12 хв, але його дія триває кілька годин.

Клінічне застосування кальцитоніну/салкатоніну

- Нині ці препарати використовують менше.
- **Гіперкальціємія** (наприклад пов'язана з неоплазією).
 - **Хвороба Педжета** (для полегшення болю та зменшення неврологічних ускладнень), але ці препарати набагато менш зручні, ніж ін'єкційні високоефективні бісфосфонати.
 - Постменопаузальний та індукований кортикостероїдами **остеопороз** (разом з іншими препаратами).

Небажаними ефектами є нудота та блювання. Можуть спостерігатися почервоніння обличчя, відчуття поколювання в руках і неприємний присмак у роті.

СОЛІ КАЛЬЦІЮ

До солей кальцію, використовуваних з терапевтичною метою, належать **кальцію глюконат** та **кальцію лактат**, які застосовують перорально. Кальцію глюконат також використовують для внутрішньовенних ін'єкцій при екстремому лікуванні гіперкаліємії (розд. 30); внутрішньов'язові ін'єкції не застосовують, оскільки вони спричиняють місцевий некроз.

Кальцію карбонат, антацидний препарат і зв'язувач фосфатів (розд. 30), зазвичай дуже мало всмоктується з кишечника (що є перевагою, оскільки ефект у шлунку або кишечнику є бажаним результатом для лікарського засобу, призначеного для нейтралізації соляної кислоти та зменшення кишкової абсорбції фосфату). Проте викликає занепокоєння те, що низьке системне всмоктування може спричинити кальцифікацію артерій у пацієнтів з нирковою недостатністю, особливо якщо це ускладнено гіперфосфатемією (продукт концентрації іонів кальцію та фосфатів іноді використовують у клінічній практиці для оцінювання ризику осадження нерозчинного фосфату кальцію у тканинах).

Небажані ефекти: перорально введені солі кальцію можуть спричинити порушення у ТТ. Внутрішньовенне введення при екстремому лікуванні гіперкаліємії потребує обережності, особливо у пацієнтів, котрі отримують серцеві глікозиди, на токсичність яких впливає позаклітинна концентрація іонів кальцію (див. розд. 22).

Інформацію про клінічне використання солей кальцію наведено у відповідному блоці.

Клінічне використання солей кальцію

- Аліментарна недостатність.
- Гіпокальціємія, спричинена **гіпопаратиреозом** або **мальабсорбцією** (внутрішньовенно при гострій тетанії).
- Кальцію карбонат – антацид; він погано всмоктується і зв'язує фосфати у кишечнику. Його використовують для лікування **гіперфосфатемії** (розд. 30).
- Профілактика та лікування **остеопорозу** (часто разом з естрогеном або селективними модуляторами естрогенових рецепторів (СМЕР) у жінок, бісфосфонатами, вітаміном D).
- Серцеві аритмії, спричинені тяжкою **гіперкаліємією** (внутрішньовенно; див. розд. 30).

КАЛЬЦІЙ-МІМЕТИЧНІ ПРЕПАРАТИ

Кальцій-міметичні препарати підвищують чутливість Ca^{2+} -чутливих рецепторів прищито-подібної залози до концентрації Ca^{2+} в крові, з подальшим зменшенням секреції ПТГ і зниженням сироваткової концентрації Ca^{2+} . Є два типи кальцій-міметиків:

1. I тип – це агоністи, до них належать різні неорганічні та органічні катіони; наприклад Sr^{2+} .
2. II тип – це алостеричні активатори (див. розд. 3), які активують рецептори опосередковано. Прикладом є **цинакальцет**, пероральний препарат, який використовують для лікування гіперпаратиреозу (див. рис. 37.3; Peacock et al., 2005), та **етелкальцетид**, нещодавно зареєстрований ін'єкційний препарат,

що має триваліший період напіввиведення, ніж цинакальцет (Hamano et al., 2017).

ПОТЕНЦІЙНІ НОВІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

Ромосозумаб – моноклональне антитіло, яке збільшує утворення кісток і зменшує їх резорбцію завдяки пригніченню склеростину, який виробляють остеокласти (McClung, 2017). Незважаючи на те, що ромосозумаб ефективніший, ніж алендронат, для профілактики переломів, наявні проблеми з безпекою, які сповільнили його реєстрацію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Захворювання та ремоделювання кісток

- Boyce, B.F., Xing, L., 2008. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. Arch. Biochem. Biophys. 473, 139–146. (Чудовий огляд ролі RANK/RANKL/OPG у формуванні остеокластів та задільних факторів транскрипції.)
- Deal, C., 2009. Potential new drug targets for osteoporosis. Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 5, 174–180. (Видатний огляд; хороша схема.)
- Deftos, L.J., 2005. Treatment of Paget's disease – taming the wild osteoclast. N. Engl. J. Med. 353, 872–875. (Редакційна стаття, присвячена використанню OPG та золедронові кислоти при хворобі Педжета. Див. також у тому ж номері статтю: Cundy et al., с. 918–923.)
- Imai, Y., Youn, M.Y., Inoue, K., 2013. Nuclear receptors in bone physiology and diseases. Physiol. Rev. 93, 481–523. (Огляд ролі різних сигнальних шляхів, опосередкованих ядерними рецепторами, у фізіології та захворюваннях кісток.)
- Khosla, S., Westendorf, J.J., Oursler, M.J., 2008. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. J. Clin. Invest. 118, 421–428. (Хороший огляд; висвітлено роль сигналізації Wnt та секреції склеростину.)
- McClung, M.R., 2017. Clinical utility of anti-sclerostin antibodies. Bone 96, 3–7. (Описано нові досягнення в розумінні ліків, мішеними для дії яких є склеростин.)
- Rea, S.L., Walsh, J.P., Layfield, R., Ratajczak, T., Xu, J., 2013. New insights into the role of sequestosome 1/p62 mutant proteins in the pathogenesis of Paget's disease of bone. Endocrine Rev. 34, 501–524. (Викладено останні досягнення в розумінні множинних патофізіологічних ролей білка SQSTM1/p62 з особливим акцентом на їхньому зв'язку з хворобою Педжета.)
- Reichel, H., Koefler, H.P., Norman, A.W., 1989. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. N. Engl. J. Med. 320, 980–991. (Класичний.)
- Reid, R., 2008. Anti-resorptive therapies for osteoporosis. Semin. Cell Dev. Biol. 19, 5473–5478. (Чудовий огляд ефектів сучасних та нових антирезорбтивних препаратів.)
- Riggs, B.L., Khosla, S., Melton, L.J., 2012. Better tools for assessing osteoporosis. J. Clin. Invest. 122, 4323–4324. (Описано сучасні золоті стандарти – методи двоенергетичної рентгенівської денситометрії (DXA) та кількісної комп'ютерної томографії.)
- Stewart, J.F., 2004. Translational implications of the parathyroid calcium receptor. N. Engl. J. Med. 351, 324–326. (Стисла стаття з корисними схемами.)
- Wright, H.L., McCarthy, H.S., Middleton, J., Marshall, M.J., 2009. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. Curr. Rev. Musculoskelet. Med. 2, 56–64. (Конспект структур RANK, RANKL, OPG та внутрішньоклітинних сигнальних шляхів RANK/RANKL з оглядом захворювань, пов'язаних з порушенням їхньої функції.)

Препарати, які застосовують для лікування захворювань кісток

- Clemett, D., Spenser, C.M., 2000. Raloxifene: a review of its use in postmenopausal osteoporosis. Drugs 60, 379–411. (Усебічний огляд, що охоплює механізм дії, фармакологію, фармакокінетичні аспекти, терапевтичне застосування та побічні ефекти ралоксифену.)
- Cummings, S.R., San Martin, J., McClung, M.R., et al., 2009. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N. Engl. J. Med. 361, 818–820. (Дослідження з 239 співавторами. Деносумаб ефективно знижував ризик переломів у жінок з остеопорозом.)
- Hamano, N., Komaba, H., Fukagawa, M., 2017. Etelcalcetide for the treatment of secondary hyperparathyroidism. Expert Opin. Pharmacother. 18, 529–534.
- Harslof, T., Langdahl, B.L., 2016. New horizons in osteoporosis therapies. Curr. Opin. Pharmacol. 28, 38–42. (Усебічний огляд механізмів та мішеней нових методів лікування остеопорозу.)
- Khosla, S., 2009. Increasing options for the treatment of osteoporosis. N. Engl. J. Med. 361, 818–820. (Редакційна стаття.)
- Nemeth, E.F., Heaton, W.H., Miller, M., et al., 2004. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. J. Pharmacol. Exp. Ther. 308, 627–635. (Детальне дослідження фармакокінетичних аспектів та фармакологічної дії цинакальцету гідрохлориду.)
- Peacock, M., Bilezikian, J.P., Klassen, P.S., et al., 2005. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcaemia in patients with primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 135–141.
- Reginster, J.Y., Deroisy, R., Neuprez, A., et al., 2009. Strontium ranelate: new data on fracture prevention and mechanisms of action. Curr. Osteoporos. Rep. 7, 96–102. (Наголошено, що під час 5-річних досліджень цей препарат виявився ефективним як для зменшення резорбції кісток, так і для стимулювання утворення кісток, і він має позитивне співвідношення ризик/користь.)
- Rogers, M.J., 2003. New insights into the mechanisms of action of the bisphosphonates. Curr. Pharm. Des. 9, 2643–2658. (Висвітлено різні механізми дії простих бісфосфонатів та азотавмісних бісфосфонатів.)
- Salusky, I.B., 2005. Are new vitamin D analogues in renal bone disease superior to calcitriol? Pediatr. Nephrol. 20, 393–398.
- Strewler, G.J., 2005. Decimal point – osteoporosis therapy at the 10-year mark. N. Engl. J. Med. 350, 1172–1174. (Чітко викладена стаття, зосереджена головним чином на бісфосфонатах.)
- Tabatabaei-Malazy, O., Salari, P., Khashayar, P., Larijan, B., 2017. New horizons in treatment of osteoporosis. Daru 25, 2. (Усебічний огляд останніх розробок у медикаментозній терапії.)