

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Коллектив авторов, 1999

С.С. Родионова, Э.А. Юрьева,
А.Ф. Колондаев, Т.А. Матковская

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БИСФОС- ФОНАТОВ

Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Институт педиатрии и детской хирургии, Москва

В лечении патологии костной ткани, связанной с нарушением ее метаболизма, в последнее десятилетие все шире применяются препараты, относящиеся к классу бисфосфонатов. Бисфосфонаты представляют собой синтетические аналоги пирофосфорной кислоты, содержащие взамен химической связи $[P-O-P]$, подвергающейся в организме быстрому распаду, негидролизуемую связь $[P-C-P]$. Это препятствует расщеплению препаратов при приеме *per os*, но поскольку они являются комплексами, для предупреждения связывания с двухвалентными ионами рекомендуется принимать их натощак.

Наличие двух фосфоновых групп в структуре молекул бисфосфонатов обеспечивает высокую степень их связывания с кристаллами гидроксиапатита. Относительно небольшие вариации в химической структуре бисфосфонатов ведут к значительным изменениям их физико-химических, биологических, терапевтических и токсикологических свойств [28]. Всасывание препаратов в кишечнике составляет приблизительно 1–10% от принятого количества [23]. Из-за высокого сродства бисфосфонатов к гидроксиапатиту 20–80% усвоенной дозы поглощается костной тканью. Препараты медленно выводятся из скелета, время полужизни некоторых из них составляет около года. По мнению Н. Fleisch [22], бисфосфонаты могут присутствовать в костной ткани в неактивном состоянии в течение многих лет.

В многочисленных опытах *in vitro* показано влияние бисфосфонатов на клеточные мембраны и участие их в процессах ионного транспорта [43]. Высокое сродство препаратов к кристаллам гидроксиапатита определяет их способность *in vitro* препятствовать образованию и растворению последних. Однако более важной в клиническом плане является способность бисфосфонатов в терапевтических дозах подавлять патологическую остеокластическую резорбцию, не оказывая существенного влияния на нормальную интенсивность ремоделирования костной ткани [22, 31]. Антире-



зорбтивная активность различных бисфосфонатов неодинакова. В частности, присутствие атома азота в боковой цепи их молекул значительно увеличивает возможности подавления резорбции. В терапевтических дозах амिनосодержащие бисфосфонаты нетоксичны для остеокластов и их предшественников, но влияют на их активность и дифференцировку. В работах последних лет высказывается предположение, что одним из механизмов снижения активности клеток остеокластического ряда является индукция апоптоза, приводящая к уменьшению продолжительности не только жизни остеокластов, но и существования базисной многоклеточной единицы [25]. До настоящего времени обсуждаются молекулярные механизмы антирезорбтивной активности бисфосфонатов [41]. Показано их влияние на такие важнейшие внутриклеточные биохимические процессы, как гликолиз, синтез лизосомальных ферментов и др. На примере изучения воздействия алендроната обнаружено, что препараты рассматриваемой группы ингибируют тирозинфосфатазу, участвующую в передаче клеточного сигнала [44].

Способность бисфосфонатов ингибировать синтез остеобластами интерлейкина-6, являющегося паракринно-аутокринным фактором, активизирующим остеокласты, свидетельствует также о непрямом механизме воздействия этих препаратов на резорбцию [32].

Бисфосфонаты влияют на метаболизм остеобластов. Так, в исследованиях *in vitro* показано, что некоторые препараты, в частности этидронат, в клеточной культуре повышают синтез коллагена. Этот эффект связывают с их воздействием на клетки-предшественники остеобластов. Увеличение ширины остеоидной поверхности, выявленное при приеме этидроната [19], также свидетельствует о стимулировании бисфосфонатом процесса костеобразования [52].

При применении 2% раствора ксидифона из расчета 5–7 мг на 1 кг массы тела ежедневно в течение года постоянным или прерывистым курсом либо в течение 2 лет прерывистым курсом установлено, что увеличение массы кости или прекращение ее убыли сопровождалось увеличением числа остеобластов губчатой и кортикальной кости [4]. Это по-

зволило высказать предположение, что ксидифон в предлагаемых дозах оказывает влияние прежде всего на гистогенез клеток-предшественников остеобластов. Гистоморфометрическое исследование биопсийного материала пациентов, принимавших ксидифон прерывистым курсом в течение 2,5 лет и имевших в исходных биоптатах нерезко выраженную депрессию остеокластов, показало восстановление объема остеонной ткани и увеличение объема губчатой кости. Доказано, что способность ксидифона увеличивать пул остеобластов не реализуется в тех случаях, когда к началу лечения отмечается выраженная депрессия остеокластов. Это еще раз подтверждает мнение [36] о возможности костеобразования только в тех участках, где идет резорбция [4].

Наконец, имеются данные об иммунных и противовоспалительных свойствах бисфосфонатов, связанных с подавлением синтеза провоспалительных цитокинов. Так, клодронат *in vitro* снижает синтез фактора некроза опухолей (TNF- α) лейкоцитами человека, стимулированными липополисахаридом, и экспрессию высокоаффинных FcR1 (γ) рецепторов (CD64) [39], а также ингибирует синтез интерлейкинов 1 β , 6 и (TNF- α) макрофагоподобными клетками крыс [33].

Использование бисфосфонатов в лечении остеопороза

Основными целями в лечении больных остеопорозом (ОП) считаются уменьшение клинических проявлений (прежде всего снижение болевого синдрома), повышение минеральной плотности костной ткани (МПК) в отделах скелета, наиболее подверженных переломам у пациентов с ОП, и, наконец, снижение риска переломов, требующих значительных материальных затрат для лечения и нередко инвалидизирующих больных.

В последние годы бисфосфонаты используются в лечении как первичного, так и вторичного ОП [40]. Из большой группы этих препаратов широко применяются этидронат (отечественный аналог — ксидифон), алендронат (фосамакс), многоцентровые испытания проходят тилудронат, ризедронат, ибандронат, золедронат и др.

Показано, что этидронат увеличивает МПК у больных и почти в 2 раза снижает частоту переломов костей при ОП [27, 29, 48, 49]. По данным одного из первых плацебо-контролируемых исследований, применение этидроната *per os* в дозе 400 мг в день прерывистым курсом с дополнительным назначением препаратов кальция и витамина D привело через 3 года (срок исследования) к значительному (на 5,3%) повышению МПК тел поясничных позвонков, причем прирост костной массы в течение этого периода был линейным. В контрольной группе МПК снизилась за тот же период на 2,7%. Через 2 и 3 года лечения констатируется статистически значимое уменьшение частоты переломов [47]. В другом подобном исследовании [53], проведенном

у 423 женщин в постменопаузе, также отмечен прирост МПК в телах поясничных позвонков (в меньшей степени — в проксимальном отделе бедренной кости). При гистологическом исследовании биоптатов не выявлено отрицательного воздействия этидроната при применении его прерывистым курсом на минерализацию костной ткани. Последующие многочисленные исследования подтвердили положительное влияние прерывистых курсов приема этидроната при различных формах ОП, которое продолжалось и через 5–7 лет от начала лечения. Показано, что наибольшее снижение частоты переломов в ходе 3-летнего лечения этидронатом прерывистым курсом отмечается в группе больных с наименьшей исходной МПК скелета и максимальным риском переломов. Частота побочных эффектов при применении этидроната прерывистым курсом сравнима с их частотой при использовании плацебо.

Ксидифон (натрий-калиевая соль 1-гидроксипропан-1-ил-1-бисфосфононовой кислоты) применяется для лечения ОП с 1985 г. в виде 2% раствора в дозе 5–7 мг/кг в сутки [5, 6]. В многолетних исследованиях показано, что препарат, используемый в качестве монотерапии или в сочетании с активными метаболитами витамина D, способен увеличивать массу костной ткани. Это подтверждается результатами оценки МПК методом рентгеновской денситометрии [4]. При изолированном применении ксидифона положительный эффект получен в 70%, при комплексном — в 84% случаев. Результаты гистоморфометрических исследований в динамике дают основание считать, что в дозе 5–7 мг/кг ксидифон прежде всего оказывает влияние на клетки-предшественники остеобластов, т.е. на процессы костеобразования, вторично воздействуя на интенсивность резорбции. Поэтому применение его в указанной дозе патогенетически обоснованно и при ОП с низкой интенсивностью ремоделирования [4].

Способность алендроната снижать интенсивность ремоделирования костной ткани продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [18]. Применение препарата в течение 6 нед в дозе 5, 20 и 40 мг у 65 женщин в постменопаузе привело к снижению уровней кальция, фосфора и остеокальцина в крови, пиридинолина и кальция в суточной моче. Выявлено дозозависимое подавление интенсивности резорбции (по уровню деоксипиридинолина). Прием алендроната в дозах 10 и 20 мг/сут в течение 2 лет сопровождался статистически значимым ростом МПК поясничных позвонков на 6–7%, шейки бедра на 2–4% при минимальном воздействии на МПК предплечья или всего скелета [1, 8, 14, 24, 51]. Лечение в течение 3 лет привело к снижению частоты переломов тел позвонков, бедренной и лучевой костей вдвое, что дало большой суммарный экономический эффект [13]. Морфологическое исследование биоптатов через 2 и 3 года от

начала лечения не выявило отрицательного воздействия алендроната на минерализацию костной ткани. Препарат характеризовался отсутствием выраженных побочных явлений [11, 45].

Ряд работ посвящен применению клодроната и памидроната. Установлено существенное увеличение МПК трабекулярной и, в несколько меньшей степени, кортикальной костной ткани, которое сопровождалось снижением частоты патологических переломов [20, 38].

Положительный лечебный эффект и малая выраженность побочных явлений отмечены при использовании у больных ОП новых бисфосфонатов, проходящих многоцентровые клинические исследования, — тилудроната, ризедроната, ибандроната, золедроната [17, 37].

Во многих работах обсуждается вопрос о целесообразности прерывистых курсов применения бисфосфонатов в лечении ОП. Высказывается мнение, что такой способ может, во-первых, в большей степени способствовать достижению положительного костного баланса, а во-вторых, служить профилактикой возможного отрицательного влияния на минерализацию вновь образованной костной ткани [47, 53].

Применение бисфосфонатов в лечении болезни Педжета

Долгие годы не существовало сколько-нибудь эффективных способов консервативного лечения пациентов с болезнью Педжета (БП). В последние 25 лет одной из наиболее эффективных групп препаратов, широко применяемых у этих больных, являются бисфосфонаты — этидронат, ксидифон и памидронат, в настоящее время проходят клинические испытания новые препараты — тилудронат, алендронат, ибандронат, ризедронат, золедронат, олапатронат.

Заболевание характеризуется резко ускоренным, извращенным ремоделированием пораженной костной ткани. Цель применения бисфосфонатов в этой ситуации — подавление остеокластической резорбции в пораженных участках и, как следствие, нормализация ремоделирования и хотя бы частичное восстановление костной архитектоники.

Первым бисфосфонатом, использованным в лечении БП, был этидронат [12]. Применение его в дозе 20 мг/кг приводило к существенному снижению активности патологического процесса, что сопровождалось нормализацией таких биохимических показателей ремоделирования костной ткани, как уровень щелочной фосфатазы в крови и экскреция гидроксипролина с мочой, клиническим улучшением, положительными рентгенологическими изменениями у большинства пациентов. Однако, как показали дальнейшие исследования, длительный непрерывный прием препарата в высоких дозах у части пациентов приводит, по данным гистоморфометрии, к нарушению минерализации вновь образованной костной ткани в пора-

женных участках, что сказывается на частоте патологических переломов [16, 22]. В связи с этим в практику вошел прием этидроната прерывистым курсом. В то же время используемая доза — 5 мг/кг позволяет достичь нормализации биохимических показателей, выраженного улучшения клинической и рентгенологической картины лишь в 1/4–1/3 случаев [15, 42], что явно недостаточно.

Ксидифон используется в виде 2% раствора. Препарат принимается перорально, натощак за 1 ч до еды, из расчета 10–20 мг/кг в сутки в один или два приема. Из-за выраженного гипокальциемического действия ксидифона больные нуждаются в одновременном пероральном приеме альфакальцидола в дозе 0,5–1 мкг в сутки и препаратов кальция (по 1–2 г в день). Рекомендуются прерывистый курс лечения (после 2 мес приема препарата делается месячный перерыв). Ввиду индивидуальных различий в биодоступности бисфосфонатов в ходе лечения необходимо динамическое наблюдение, включающее определение уровня кальция, рН и активности щелочной фосфатазы крови каждые 3–6 мес с целью более точного подбора дозы ксидифона и альфакальцидола [3, 5].

Комплексный анализ результатов применения ксидифона для лечения БП показал, что препарат был эффективен в 82,4% случаев, причем полной нормализации биохимических параметров удалось достичь почти у половины больных. При рентгенологическом контроле отмечалось увеличение плотности пораженной костной ткани и улучшение ее структуры. Проведенное морфологическое исследование не выявило нарушений минерализации костной ткани, что, по-видимому, можно объяснить назначением препарата прерывистым курсом и обязательным использованием альфакальцидола и препаратов кальция. Переносимость ксидифона в высоких дозах была хорошей, отмечались лишь единичные случаи легкого дискомфорта в желудочно-кишечном тракте [2].

Памидронат для лечения БП применяется в высоких дозах и вводится внутривенно капельно из-за высокой частоты побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при назначении per os. Препарат эффективен более чем в 90% случаев, в том числе и у большинства пациентов с тяжелым течением заболевания, резистентным к другим препаратам [54]. У половины больных достигнута полная нормализация биохимических показателей сохраняется в течение 2 лет по окончании курса лечения, а у некоторых до 7 лет и более. Происходящие под влиянием препарата выраженные биохимические изменения сопровождаются улучшением клинических и рентгенологических показателей. Предложены различные режимы внутривенных капельных инфузий памидроната: в суммарной дозе от 60 мг, вводимых в ходе одной инфузии, до 180–210 мг, вводимых путем 5–7 еженедельных инфузий [34]. Среди побочных явлений преобладают гипертер-

мия и лимфопения, отмечаемые у 10–30% больных и не требующие специального лечения.

Алендронат, использовавшийся как перорально в дозе 40–60 мг/сут в течение 6 мес, так и в виде внутривенных капельных инфузий, позволил достичь улучшения клинических, рентгенологических и биохимических показателей у большинства больных. Побочные эффекты при пероральном приеме были минимальными, что позволяет шире использовать данный препарат [11, 30].

Многоцентровое двойное слепое исследование эффективности перорального применения тилудроната было проведено у 234 пациентов [42]. Выраженное снижение активности заболевания, по данным биохимического исследования, достигнуто у 70% больных, получавших препарат. Тилудронат хорошо переносился, не вызывал серьезных побочных явлений, что также делает перспективным его использование.

Применение бисфосфонатов при метастатическом поражении костей и гиперкальциемии

Бисфосфонаты являются в настоящее время ведущей группой препаратов, используемых в качестве симптоматического средства для устранения гиперкальциемии, возникающей при некоторых злокачественных опухолях, множественном метастатическом поражении костей, миеломной болезни, гиперпаратиреозе. Применение их тормозит развитие очагов костной резорбции при этих заболеваниях, а также появление новых метастазов в костях и возникновение патологических переломов [22].

Бисфосфонаты в этих случаях назначаются в высоких терапевтических дозах. Ксидифон применяется по 20 мг/кг в сутки *per os*. Этидронат может использоваться как перорально, так и в виде внутривенных капельных инфузий в дозе 7,5 мг/кг 3-дневными курсами, повторяемыми в зависимости от эффективности с интервалами от 1 нед до 1 мес [46]. Клодронат с учетом вида заболевания и степени гиперкальциемии применяется либо перорально, либо парентерально. В последнем случае препарат назначается в дозе 3–5 мг/кг с последующим переходом на пероральный прием по 1,6–3,2 г/сут [35].

Памидронат применяется в виде внутривенных капельных инфузий. Доза зависит от уровня гиперкальциемии и колеблется от 15 до 90 мг. Повторные инфузии проводятся через 3–4 нед больным с метастатическим поражением костей, а также в случае повторного повышения уровня кальция в крови (не ранее чем через 3–7 дней) [21]. Эффективно использование и новых препаратов — ибандроната, тилудроната и др.

Применение бисфосфонатов при других заболеваниях

Этидронат и ксидифон использовались в лечении гетеротопических оссификатов. При примене-

нии этих препаратов в дозе 20 мг/кг непрерывным курсом до 3 мес или прерывистым отмечен положительный эффект, проявлявшийся в уменьшении плотности рентгенологической тени старых оссификатов, торможении образования новых. Имеется опыт использования этидроната с целью профилактики развития гетеротопических оссификатов после эндопротезирования. Отмечено, что эффект проявляется лишь в процессе применения препарата и прекращается вскоре после его отмены [50].

Достигнут определенный положительный результат при использовании бисфосфонатов в лечении таких заболеваний, как фиброзная дисплазия, болезнь Гоше, наследственная гиперфосфатазия, несовершенный остеогенез, диабетическая нейроартропатия и др., однако подобные работы пока единичны [22].

Способность бисфосфонатов связываться с кристаллами гидроксиапатита, препятствуя его растворению под воздействием кислот, привлекла к ним внимание стоматологов. В настоящее время с целью профилактики и лечения поражений зубной эмали используются этидронат и ксидифон, которые вводятся в состав зубных паст и зубных эликсиров, а также рекомендуются для местного применения в виде растворов различной концентрации.

Как показали исследования последних лет, весьма эффективным может быть местное применение такого бисфосфоната, как ксидифон. Установлено [9], что аппликации эмульсионной основы с 2% содержанием ксидифона (производитель — Институт фармацевтических реактивов «Рефарм») при тригеминальной невралгии препятствуют развитию демиелинизирующего процесса в нерве на стороне компрессии и воздействуют на звено, создающее очаг возбуждения в центральных структурах. Выполненные авторами электрофизиологические исследования выявили уменьшение нейрональной гиперактивности в каудальном тригеминальном ядре и соматосенсорной коре мозга. Таким образом, доказано, что ксидифон при местном применении способен одновременно оказывать влияние на периферический и центральный генераторы патологически усиленного возбуждения. Эти данные явились основанием для создания лечебных кремов на основе ксидифона, обладающих способностью уменьшать болевой синдром. В комплексном лечении ОП применялись кремы «Ксения», «Антикс», «Ксанти», «Геомикс» [7]. Особенно эффективным оказалось их использование в начальной стадии формирования болевых контрактур, а также в случаях сочетания ОП с остеохондрозом. Отмечена возможность пролонгированного воздействия ксидифона, применяемого местно в виде кремов, на периферические механизмы реализации болевого синдрома. Ксидифон-содержащие кремы потенцируют эффект нестероидных противовоспалительных препаратов и лекарств с патогенетическим механизмом действия.

З а к л ю ч е н и е

Использование бисфосфонатов в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата является одним из наиболее динамично развивающихся направлений медицины. Небольшие изменения в боковой цепи молекул значительно изменяют их свойства, что позволяет разрабатывать новые препараты с заданными характеристиками. Последнее делает бисфосфонаты чрезвычайно перспективными для использования в патогенетическом лечении целого ряда заболеваний. Этим объясняется проведение углубленных исследований, направленных на разработку новых препаратов и их лекарственных форм. Продолжаются исследования по выявлению наиболее рациональных путей введения, схем применения и оптимальных дозировок препаратов данной группы. Изучаются вопросы, касающиеся использования противовоспалительных свойств бисфосфонатов. Эта группа препаратов таит в себе много нераскрытых возможностей и представляет широкое поле для фундаментальных и прикладных научных исследований.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Баркова Т.В., Беневоленская Л.И., Бакулин А.В. // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — N 2. — С. 33–36.
2. Колондаев А.Ф. Болезнь Педжета. Клиника, диагностика, лечение: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996.
3. Колондаев А.Ф., Бурдыгин В.Н., Родионова С.С. Болезнь Педжета. Клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей. — М., 1996.
4. Родионова С.С. Метаболические остеопатии: системный остеопороз и остеомалация у взрослых: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1992.
5. Родионова С.С., Швец В.Н., Матковская Т.А. Способ коррекции метаболизма костной ткани // Пат. РФ 2029550.
6. Родионова С.С., Рожинская Л.Я. Остеопороз. Патогенез, диагностика и лечение: Практическое пособие для врачей. — М., 1997.
7. Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Писаревский С.С. // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — N 2. — С. 42–43.
8. Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Макаров М.А. // Науч.-практ. конф. «Настоящее и будущее костной патологии»: Тезисы. — М., 1997. — С. 120–121.
9. Хожженко Е.В., Мегдатов Р.С. // Современные проблемы неврологии. — М., 1994. — С. 10–11.
10. Adami S., Baroni M.C., Broggin M. et al. // Osteoporosis Int. — 1993. — Suppl. 3. — P. s21–27.
11. Adami S., Mian M., Gatti P. et al. // Bone. — 1994. — Vol. 15. — P. 415–417.
12. Altman R.D., Johnston C., Khairi M. et al. // New Engl. J. Med. — 1973. — Vol. 289. — P. 1379–1384.
13. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 1535–1541.
14. Bone H.G., Downs R.W., Tucci J.R. et al. // J. Clin. Endocr. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 265–274.
15. Boyce B. // Calc. Tiss. Int. — 1984. — Vol. 36, Suppl. 2. — P. s75.
16. Canis J. // Ibid. — 1984. — Vol. 36, N 6. — P. 629–638.
17. Chappard D., Minaire P., Privat C. et al. // J. Bone Miner. Res. — 1995. — Vol. 10. — P. 112–118.
18. Chesnut C.H.III, MacClug M., Ensrud et al. // Am. J. Med. — 1995. — Vol. 99. — P. 144–152.
19. Evans R., Flynn J., Dunstan C. et al. // Minerva Electrol. Metab. — 1982. — N 7. — P. 207–218.
20. Filippini P., Cristallini S., Rizzello E. et al. // Bone. — 1996. — Vol. 18. — P. 179–184.
21. Fitton A., McTavish D. // Drugs. — 1991. — Vol. 41. — P. 289–318.
22. Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. — 3rd ed. — New York; London, 1997. — P. 61.
23. Fogelman I., Smith M., Mazess R. et al. // Clin. Endocr. — 1986. — Vol. 24, N 1. — P. 57–64.
24. Giorgio R., Paparella A.P., Lorusso D. et al. // J. Bone Miner. Res. — 1996. — Vol. 11, Suppl. 1. — P. s341.
25. Hughes D.E., Wright K.B., Uy H.L. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 10. — P. 1478–1487.
26. Krane S.M. // Ann. Int. Med. — 1982. — Vol. 96, N 5. — P. 619–625.
27. Licata A.A. // Am. J. Med. Sci. — 1997. — Vol. 313. — P. 17–22.
28. Lombardi A., Santora A.C. // Bone Mineral. — 1993. — Vol. 22 (Suppl.). — P. s59–70.
29. Montessori M.L.M., Scheele W.H., Netelenbos J.C. et al. // Osteoporosis Int. — 1997. — Vol. 7. — P. 52–58.
30. O'Doherty D.P., McCloskey E.V., Vasikaran S. et al. // J. Bone Miner. Res. — 1995. — Vol. 10. — P. 1094–1100.
31. Parfit A.M., Mundy G.R., Roodman G.D. et al. // Ibid. — 1996. — Vol. 11. — P. 150–159.
32. Passeri G., Girasole G., Ulietti V. et al. // Ibid. — 1994. — Vol. 9 (Suppl.). — P. s230.
33. Pennanen N., Lapinjoki S. // Pharm. Res. — 1995. — Vol. 12. — P. 916–922.
34. Peppersack T., Karmali R., Gillet C. et al. // Clin. Rheum. — 1994. — Vol. 13, N 1. — P. 39–44.
35. Plosker G.L., Goa K.L. // Drugs. — 1994. — Vol. 47. — P. 945–982.
36. Raisz L.G. // Clin. Endocr. Metab. — 1981. — Vol. 309. — P. 83–89.
37. Ravn P., Clemmesen B., Riss B.J. et al. // Bone. — 1996. — Vol. 19. — P. 527–533.
38. Reid I.R., Wattie D.J., Evans M.C. et al. // J. Clin. Endocr. Metab. — 1994. — Vol. 79. — P. 1595–1599.
39. Richards P.J., Amos N., Williams B.D. // Br. J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. s4.
40. Rodan G.A., Fleisch H. // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 97. — P. 2692–2696.
41. Rodan G.A. // Bone. — 1997. — Vol. 20. — P. 1–4.
42. Roux C., Gennari C., Farrerons J. et al. // Arthr. and Rheum. — 1995. — Vol. 38, N 6. — P. 851–858.
43. Sato M., Grasser W. // J. Bone Miner. Res. — 1990. — Vol. 5. — P. 31–40.
44. Schmidt A., Rutledge S.J., Endo N. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93. — P. 3068–3073.
45. Seeman E., Nagant de Deuxchaisnes C., Meunier P. et al. // Bone. — 1995. — Vol. 16, Suppl. 1. — P. s130.
46. Singer F.R., Ritch P.S., Lad T.E. et al. // Arch. Int. Med. — 1991. — Vol. 151. — P. 471–476.
47. Storm T., Thamsborg G., Steiniche T. et al. // New Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 1265–1271.
48. Storm T., Kollerup G., Thamsborg G. et al. // J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 23. — P. 1560–1564.
49. Storm T., Sorensen H.A., Thamsborg G. et al. // J. Bone Miner. Res. — 1996. — Vol. 11, Suppl. 1. — P. s151.
50. Thomas B.J. // Orthop. Clin. North Am. — 1992. — Vol. 23. — P. 347–358.
51. Tucci J.R., Tonino R.P., Emkey R.D. et al. // Am. J. Med. — 1996. — Vol. 101. — P. 488–501.
52. Vitte C., Fleisch H., Guenther H.L. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137. — P. 2324–2333.
53. Watts N.B., Harris S.T., Genant H.K. et al. // New Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323. — P. 73–79.
54. Wimalawansa S., Gunasekera R. // Calc. Tiss. Int. — 1993. — Vol. 53, N 4. — P. 237–241.