

Возможности комбинированной терапии для предупреждения переломов

К.М.Н. Ж.Е. БЕЛАЯ

Possibilities of combination therapy for the prevention of fractures

ZH.E. BELAYA

Эндокринологический научный центр, Москва

Обсуждается роль снижения минеральной плотности кости, качества кости и силы травматического воздействия (падения) в развитии низкотравматичных переломов. Комплексно затрагивается проблема возрастных изменений опорно-двигательного аппарата — повышение хрупкости костей (остеопороз) и снижение функциональных возможностей мышц (саркопения). Предлагаются физиологическое обоснование фармакологической коррекции саркопии и результаты исследований эффективности различных методов лечения для улучшения функциональных возможностей и предупреждения падений у пожилых людей. Кроме того, детально разбираются механизм действия и эффективность бисфосфонатов для лечения постменопаузального остеопороза на примере алендроновой кислоты. Приведены первые результаты комбинированной терапии активными метаболитами витамина D (альфакальцидол) и алендроновой кислотой для лечения остеопороза и улучшения функциональных возможностей пациентов. Обсуждаются возможность уменьшения стоимости лечения и более удобный способ приема препаратов.

Ключевые слова: альфакальцидол, витамин D, алендронат, падения, остеопороз.

The paper discusses the role of reduced bone mineral density, the quality of bone, and the magnitude of traumatic exposure (fall) in the development of low-traumatic fractures. The problem of age-related locomotor changes, such as enhanced bone fragility (osteoporosis) and decreased functional capacities of muscles (sarcopenia), is fully touched upon. The author provides a physiological rationale for the pharmacological correction of sarcopenia and the results of studies of the efficiency of various treatments to improve functional capacity and to prevent falls in the elderly. The mechanism of action and efficacy of bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis are also examined in detail, by using alendronic acid as an example. The paper gives the first results of combination therapy with the active metabolites of vitamin D (alfacalcidol) and alendronic acid for the treatment of osteoporosis and for the improvement of patients' functional capacity. It discusses the possibility of reducing the cost of treatment and a more convenient way to administer the drugs.

Key words: alfacalcidol, vitamin D, alendronate, falls, osteoporosis.

Высокая продолжительность жизни — одно из важнейших достижений современного человека ставит новые задачи перед обществом и медициной. Качество жизни пожилых людей и их потенциальная физическая зависимость от общества и семьи напрямую связаны с их способностью к самообслуживанию и сохранению подвижности. Возрастные нарушения опорно-двигательного аппарата (остеопороз и связанные с ним низкотравматичные переломы; саркопения и повышенная предрасположенность к падениям пожилых людей) вносят существенный вклад в инвалидизацию этой категории пациентов. Частота падений увеличивается на 10% каждые 10 лет жизни пожилых людей [1]. Падения становятся причиной серьезных повреждений в 10—15% случаев [2], переломов в 5% [2, 3]. С другой стороны, 5,3% всех госпитализаций и 90% переломов проксимального отдела бедра обусловлены падениями с высоты собственного роста [4, 5]. Среди факторов риска внепозвоночных переломов падение более значимо, чем снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) [6—8]. Наблюдение за пациентами с уже имею-

щимся низкотравматичным переломом показало, что эти больные в последующем статистически значимо чаще ($p < 0,05$) определяются в дома инвалидов (9,2% против 17,2%), госпитализируются (14% против 26,5%), обращаются за неотложной помощью (21,3% против 31,9%), а также вызывают врача домой (39,1% против 49,3%), чем люди того же пола и возраста без переломов [9]. Эти показатели изменяются крайне мало за тот же период времени [9].

Цель настоящего исследования — проанализировать возможность комплексного подхода к терапии возрастных изменений опорно-двигательного аппарата: остеопороза и саркопии.

Законы физики в биологии. С точки зрения механики, перелом — это своего рода структурное поражение костной ткани, когда сила, приложенная к кости, превосходит ее возможности противостоять воздействию [7, 8, 10]. При этом сила, приложенная к кости, зависит от высоты падения, направления падения (вперед, назад, вбок), поверхности падения, количества мягких тканей, а также воз-

© Ж.Е. Белая, 2011

e-mail: jannabelaya@gmail.com

Profilac Medicine 2011; 2: 17

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА, 2, 2011

17

возможности человека защитить себя при падении, в частности от способности вытянуть руку [10]. Возможность кости противостоять нагрузке в свою очередь зависит от количества костной ткани, пространственного распределения костной массы и внутренних свойств материала, составляющего кость [11]. Важность соотношения между силой воздействия и способностью кости противостоять воздействию продемонстрирована в ряде исследований. Так, был проанализирован характер падения у перенесших перелом бедра (130 женщин), у пациенток с переломом лучевой кости (294) и у упавших без последствий (467). Падение вбок в 4 раза увеличивало риск перелома бедра (отношение неравенства — 4,3), падение вперед оказалось высоким фактором риска перелома лучевой кости, в то время как падение назад реже сопровождалось переломами [12]. В другом исследовании [13] сравнивали пожилых людей, упавших и сломавших бедренную кость (72 человека), и тех, кому удалось упасть без переломов (77). На основании множественного логистического регрессионного анализа были выделены независимые факторы риска переломов: падение вбок, МПК шейки бедра, энергия падения, снижение индекса массы тела (ИМТ). Наиболее существенным фактором риска переломов шейки бедра стало падение вбок — оно увеличивало риск перелома в 5,7 раза (95% ДИ 2,3—14; $p < 0,001$), в то время как снижение МПК шейки бедра на одно стандартное отклонение (SD) увеличивало риск перелома лишь в 2,7 раза (95% ДИ 1,6—4,6; $p < 0,001$). Сходные результаты были обнаружены при анализе факторов риска переломов у 797 пациентов. Женщины, перенесшие переломы, в 2,9 раза (95% ДИ 2,0—4,1) чаще имели диагноз «остеопороз» и в 4 раза (95% ДИ 2,7—5,9) чаще падали по сравнению с женщинами без переломов в анамнезе [14]. Вместе с тем традиционный и общепризнанный метод предупреждения переломов — это в первую очередь попытка укрепить костную ткань.

Фармакологические методы защиты костной ткани.

Бисфосфонаты (БФ) в настоящее время стали основной группой препаратов для лечения первичного и глюкокортикоидного остеопороза [15]. Основная клетка-мишень для воздействия БФ — остеокласт. При костной резорбции создается кислая среда, что значительно увеличивает диссоциацию БФ из гидроксиапатита. Остеокласт захватывает БФ, вероятно, вместе с кальцием и костным матриксом. Сначала БФ находится во внутриклеточных везикулах остеокласта, затем попадает в цитозоль и пероксисомы, где он оказывает свое биохимическое воздействие [16]. Существующие исследования позволяют говорить о том, что все БФ попадают в остеокласт одинаково — путем эндоцитоза. Основной точкой приложения БФ внутри клетки является мевалонатный путь. Нитрогенсодержащий БФ связывается с ферментом фарнезилпирофосфатсинтазой, что блокирует синтез фарнезилдифосфата, необходимого для образования геранил-геранилдифосфата. Вследствие этого останавливается модификация сигнальных белков, важных для нормальной функции остеокласта. Таким образом, ухудшается работа остеокласта, уменьшается резорбтивная поверхность, что в дальнейшем может приводить к апоптозу, хотя апоптоз не является обязательным компонентом для оказания антирезорбтивного эффекта БФ [17, 18].

Кроме того, исследования [19] показали, что остеокласт может быть важной клеткой-мишенью для БФ. Низкие концентрации БФ предупреждают апоптоз остеокластов,

развивающийся вследствие воздействия глюкокортикоидов *in vitro*. На клеточных линиях и животных моделях остеокласты подвергались апоптозу вследствие ряда причин: воздействия глюкокортикоидов, чрезмерной механической нагрузке, микротравме или из-за отсутствия нагрузки [20]. Фармакологические исследования на моделях животных показали способность БФ предупреждать гибель остеокластов вследствие глюкокортикоидов и циклического механического воздействия [21]. Наиболее вероятно, что БФ увеличивает выживаемость остеокласта, открывая конексин-43-гемиканал, что приводит к активации экстрацеллюлярной сигналирующей киназы [22] и, соответственно, способствует уменьшению частоты активаций и предупреждению потери костной ткани у женщин в постменопаузе, а также при вторичном остеопорозе. Первым БФ, разработанным для терапии постменопаузального остеопороза, была алендроновая кислота в дозировке 10 мг 1 раз в день (1995 г.). Клиническая эффективность препарата была доказана на основании двух исследований FIT-1 (2027 женщин с одним переломом позвонка и более, средний возраст 71 год (54—81) [23] и FIT-2 (4432 пациентки без переломов позвонков, из которых у 1631 Т-критерий в шейке бедра составил $-2,5$ и больше) [24]. По результатам этих исследований удалось снизить относительный риск переломов позвонков на 47% (FIT-1) и 44% (FIT-2), а при объединенном анализе результатов FIT-1 и FIT-2 в субпопуляции пациентов с переломами позвонков и остеопорозом в шейке бедра алендронат оказался эффективным для предупреждения переломов бедра (-51%) и внепозвоночных переломов (-23%) [23, 24]. Так, алендроновая кислота стала «золотым стандартом» лечения постменопаузального остеопороза. Вскоре были проведены исследования, доказавшие эффективность алендроната для терапии глюкокортикоидного остеопороза [25—27], а затем препарат был одобрен для лечения остеопороза у мужчин [28—30]. В результате дальнейших разработок появилась новая дозировка алендроната 70 мг 1 раз в неделю, что сделало лечение более удобным и увеличило приверженность пациентов [31—35].

И, наконец, 10-летний опыт применения алендроната доказал его эффективность в отношении прибавки МПК, хорошую переносимость, а также отсутствие эффекта «отмены» препарата, т.е. резкого снижения МПК после 5 лет непрерывного приема [36]. Кроме того, алендронат испытывался и доказал свою эффективность для прибавки МПК при других формах вторичного остеопороза, в частности у эндокринологических пациентов — при первичном гиперпаратиреозе у мужчин и женщин [37], субклиническом тиреотоксикозе у женщин в постменопаузе [38], у женщин в постменопаузе на фоне сахарного диабета 2-го типа [39] и у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом [40].

Уникальная фармакокинетика БФ обеспечивает захват препарата исключительно костной тканью, что определяет максимальный терапевтический эффект при отсутствии серьезных нежелательных эффектов, но при этом отсутствует влияние на мышцы и снижение риска падений [41]. Интересно, что ни алендронат, ни ризедронат не позволили снизить риск переломов бедра или внепозвоночных переломов у пациентов без снижения или с небольшим снижением МПК [42, 43]. Вместе с тем до 50% переломов бедра случается у женщин с остеопенией [44]. Очевидно, что профилактика падений и улучшение функ-

ции мышц должны стать важным компонентом профилактики переломов.

Возможности фармакологической профилактики падений. Снижение функциональных возможностей в пожилом возрасте связано с нарушениями нервно-мышечной передачи, чувствительности и когнитивных функций. Среди причин ухудшения мышечных функций рассматривается соматопауза — снижение секреции соматотропного гормона (СТГ) гипофизом и уменьшение анаболического влияния инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1); менопауза и андропауза, дефицит D-гормона [45]. Применение гормона роста у пожилых пациентов оказалось неэффективным для увеличения мышечной массы [46], чуть лучший эффект наблюдался при эндогенной стимуляции СТГ соматолиберинном [47] или назначении ИФР-1 [48].

Известно, что физические упражнения (программы силовых упражнений и упражнения на баланс) доказали свою эффективность для улучшения функциональных возможностей и предупреждения падений, в том числе, возможно, и благодаря эндогенной стимуляции СТГ, ИФР-1 и тестостерона [30, 49, 50–52]. Применение тестостерона у мужчин с гипогонадизмом оказывало положительный эффект на мышечную силу [53, 54]. Исследование с участием 199 мужчин и 246 женщин старше 65 лет показало, что и у мужчин, и у женщин с более высоким уровнем тестостерона и ДЭА-сульфата (верхняя четверть нормальных значений) риск падений был снижен на 60%. Добавка нативного витамина D и кальция позволила дополнительно снизить риск падений среди пациентов с высоким уровнем тестостерона до 78–84% у мужчин и 66–85% у женщин [55]. В другом метаанализе само по себе назначение добавок холекальциферола снижало риск падений у пожилых мужчин и женщин [56].

Еще в середине 70-х годов прошлого века S. Birge и J. Haddad [57] доказали, что 25(OH)₂D₃ оказывает влияние на фосфатный метаболизм в мышцах диафрагмы крыс с дефицитом витамина D. В результате дальнейших исследований рецептор к активной форме витамина D (1,25-дигидрохолекальциферол), или D-гормону, был обнаружен на клетках скелетной мускулатуры [58, 59], а также других органов и тканей, что создало предпосылки для дальнейших исследований его биологического влияния [60] (рис. 1). Эффекты D-гормона на регуляцию фосфорно-кальциевого обмена, костный обмен хорошо известны. В мышечной ткани D-гормон оказывает отсроченные эффекты, изме-

няя экспрессию генов и контролируя мышечную массу, влияя на фосфорилирование белков и увеличивая силу мышечного сокращения. Этим объясняется положительное действие D-гормона на функциональные возможности и, следовательно, поддержание равновесия. Экспрессия рецептора в других органах и тканях создает предпосылки для изучения его биологических эффектов на иммунную, сердечно-сосудистую системы и клеточную дифференцировку. Есть вероятность, что D-гормон играет роль в профилактике таких заболеваний, как сахарный диабет, гипертония, системные воспалительные заболевания и даже онкологической патологии. Однако следует отметить, что биологической активностью обладает именно D-гормон, который образуется в организме в результате превращения из витамина D₃, получаемого при инсоляции кожи, а также с жирными сортами рыбы, некоторыми субпродуктами или с добавками витамина D (холекальциферола). Холекальциферол претерпевает два важных гидроксирования: в печени (25-гидроксилаза) и в почках (1α-гидроксилаза) для превращения в D-гормон. Активность фермента 1α-гидроксилазы снижается даже при небольшом снижении функции почек, что может стать причиной дефицита D-гормона даже при нормальном содержании витамина D. Возрастное снижение скорости клубочковой фильтрации до 65 мл/мин независимо от других факторов сочетается с увеличением риска падений и переломов [61]. Альфакальцидол уже гидроксирован в положении 1 и нуждается лишь в гидроксировании в положении 25, соответственно его превращение в D-гормон не зависит от активности 1α-гидроксилазы (рис. 2). Для лучшей терапевтической эффективности логично было бы использовать активную форму витамина D — D-гормон (кальцитриол), однако в связи с его коротким периодом полужизни и высоким риском гиперкальциемии чаще используется прогормон альфакальцидол [62]. Назначение альфакальцидола в дозе 1 мкг значительно и безопасно уменьшает высокий риск падений (–71%) у пожилых пациентов со сниженным клиренсом креатинина (<65 мл/мин) [63]. В когортном исследовании с участием 237 пациентов (средний возраст 75,9 года) со сниженным клиренсом креатинина <65 мл/мин, получавших альфакальцидол 1 мкг в течение 6 мес, получено улучшение качества выполнения функциональных тестов (тест встать и идти на время, тест на равновесие, тест подъема со стула) и увеличение количества пациентов, способных выполнить тесты [64]. Кроме того, из-за снижения экспрессии рецептора к

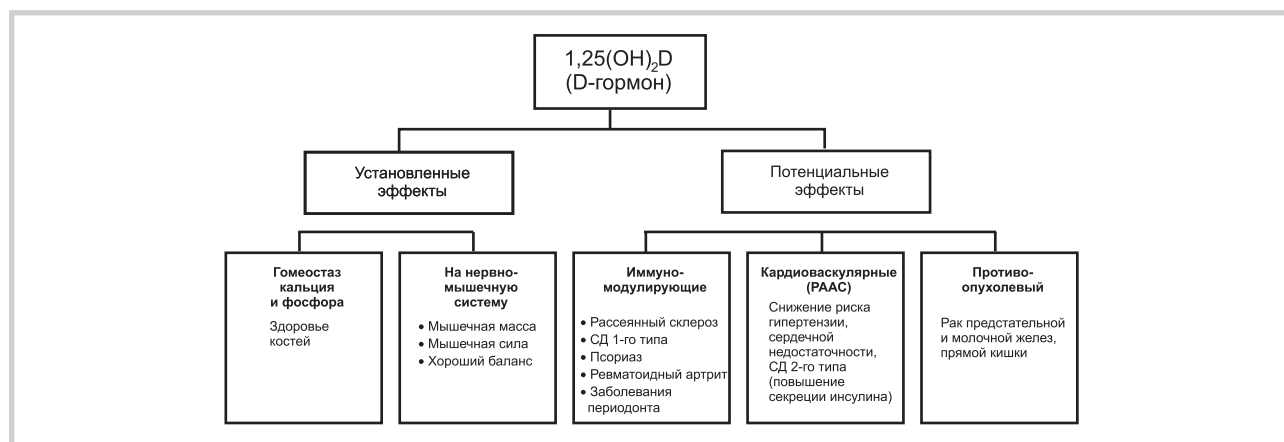


Рис. 1. Схема биологических эффектов D-гормона.

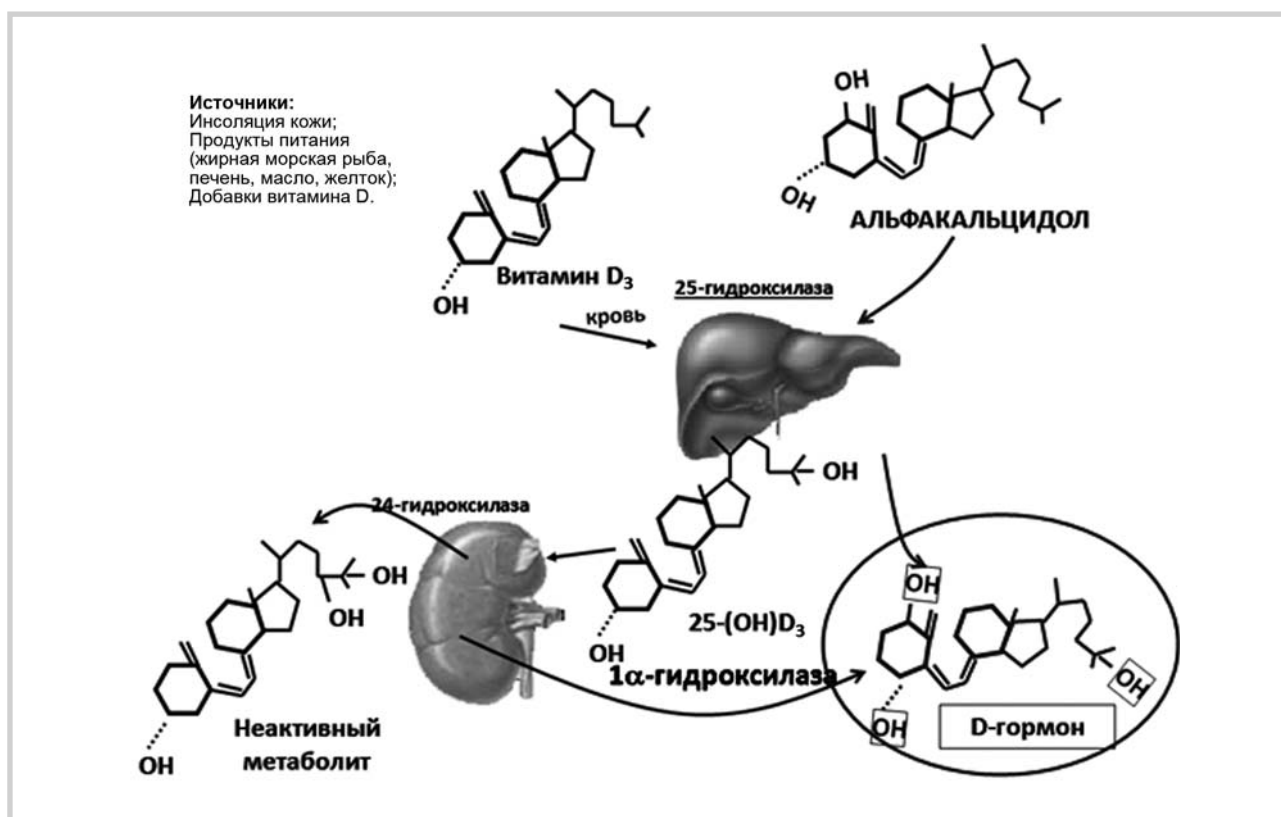


Рис. 2. Схема превращения нативного витамина D (холекальциферола) в D-гормон. Механизм превращения альфакальцидола в D-гормон.

витамину D изменения метаболизма витамина D, а также избыточного поглощения витамина D жировой тканью добавка холекальциферола может быть недостаточно эффективной у пожилых пациентов, больных на глюкокортикоидной терапии, у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями и сахарным диабетом [65, 66]. Теоретические предпосылки лучшей эффективности активных метаболитов витамина D (альфакальцидола) по сравнению с нативным витамином D неоднократно подтверждались результатами исследований. Альфакальцидол и кальцитриол продемонстрировали лучшую эффективность для повышения МПК, предупреждения переломов позвонков и внепозвоночных переломов по сравнению с препаратами нативного витамина D [67, 68]. При сравнительном метаанализе (14 исследований с общим числом пациентов 21 268 человек) было показано, что активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) статистически значимо ($p=0,049$) больше уменьшают риск падений 0,79 (95% ДИ 0,64–0,96) по сравнению с добавкой витамина D 0,94 (95% ДИ 0,87–1,01) [69].

Более того, назначение альфакальцидола вместо холекальциферола у пациентов, получавших алендронат с традиционным назначением витамина D и кальция в течение 1 года с потерей более чем 3% МПК, позволило преодолеть резистентность к БФ и добиться прибавки МПК [70].

Возможности комбинации БФ и активных метаболитов витамина D. Лучшая терапевтическая эффективность альфакальцидола по сравнению с нативным витамином D создала предпосылки для проведения исследований по

комбинации БФ с активными метаболитами вместо холекальциферола.

Эффективность комбинированной терапии исследовали у 197 женщин в постменопаузе, которые были рандомизированы на группы: 1-я ($n=46$) — 10 мг алендроната, 0,5 мкг альфакальцидола и 500 мг кальция ежедневно; 2-я ($n=68$) — 0,5 мкг алендроната и 500 мг кальция; 3-я ($n=44$) — 10 мг алендроната и 500 мг кальция и 4-я (контрольная) ($n=30$) — 500 мг кальция [71]. Через 2 года лечения пациентки, получавшие комбинированную терапию альфакальцидолом и алендронатом, имели статистически значимо лучшие показатели МПК в позвонках и проксимальном отделе бедра по сравнению с другими группами, и кроме того, у пациенток этой группы не наблюдалось нарастания кальциурии [71]. Сходные результаты были получены в исследовании с участием 90 пациентов (33 мужчины, 47 женщин; средний возраст 66 лет), которые были рандомизированы на 3 группы: 1-я ($n=30$) — 1 мкг альфакальцидола и 500 мг кальция ежедневно; 2-я ($n=30$) — 70 мг алендроната 1 раз в неделю, 1000 МЕ добавки витамина D и 1000 мг кальция ежедневно; 3-я ($n=30$) — 1 мкг альфакальцидола и 500 мг кальция ежедневно и 70 мг алендроната 1 раз в неделю [72]. Прирост МПК в позвонках и проксимальном отделе бедра был статистически значимо лучше у пациентов 3-й группы по сравнению с двумя другими уже через 1 год лечения, и положительная динамика сохранилась через 2 года наблюдения [72]. В этом же исследовании были получены другие интересные данные: за 2 года пациенты 1-й группы упали 9 раз и было зафиксировано 5 переломов, в группе традиционной терапии алендронатом с добавкой кальция и витамина D

было зафиксировано 10 падений и 11 переломов, а в группе комбинированного лечения алендронатом и альфакальцидолом было всего 4 падения и только 2 перелома. Различия не были статистически значимыми из-за маленькой выборки пациентов, но полученные данные делают актуальными дальнейшие исследования в этом направлении.

Таким образом, комбинированная терапия БФ и активными метаболитами витамина D более эффективна для увеличения МПК и обладает дополнительными преимуществами в отношении улучшения функциональных возможностей пациентов. Однако активные метаболиты витамина D дороже, чем нативный витамин D, и этот факт должен учитываться при выборе терапии. С одной стороны, альфакальцидол может назначаться тем пациентам, у которых не было хорошего прироста МПК на фоне лечения БФ и нативным витамином D, с другой — стоимость лечения может быть снижена назначением качественного

дженерика алендроновой кислоты. Так, в аптечной сети (www.medlux.ru) средняя стоимость препарата Теванат (алендроновая кислота 70 мг) составляет 900 руб., Альфа D₃-Тева (альфакальцидол; 1 мкг 30 капсул) — 600 руб., в то время как стоимость оригинального препарата с половинной дозой холекальциферола Фосаванс (алендроновая кислота 70 мг и холекальциферол 2600 МЕ) — 1500 руб. Следовательно, дополнительные преимущества комбинированной терапии могут быть получены по той же или даже более низкой цене. В ближайшее время ожидается появление новой удобной упаковки для комбинированной терапии: алендроновая кислота и альфакальцидол — Тевабон, где в одном блистере будет 1 таблетка алендроновой кислоты 70 мг для приема 1 раз в неделю и 7 капсул альфакальцидола 1 мкг для ежедневного приема. Поскольку альфакальцидол не депонируется, оптимальным является прием 1 мкг препарата ежедневно утром; одновременный прием 7 капсул вызывает передозировку и недопустим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tinetti M.E., Speechley M., Ginter S.F. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319:1701—1707.
2. Sattin R.W., Lambert H.A., DeVito C.A. et al. The incidence of fall injury events among the elderly in a defined population. *Am J Epidemiol* 1990;131:1028—1037.
3. Tinetti M.E., Williams C.S. Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. *N Engl J Med* 1997;337:1279—1284.
4. Nevitt M.C., Cummings S.R., Kidd S. et al. Risk factors for recurrent nonsynopical falls. A prospective study. *JAMA* 1989;261:2663—2668.
5. de Rekeneire N., Visser M., Peila R. et al. Is a fall just a fall: correlates of falling in healthy older persons. The Health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:841—846.
6. Jarvinen T.L., Sievanen H., Khan K.M. et al. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *Br Med J* 2008;336:124—126.
7. Kannus P., Niemi S., Parkkari J. et al. Why is the age-standardized incidence of low-trauma fractures rising in many elderly populations? *J Bone Min Res* 2002;17:1363—1367.
8. Kannus P., Sievanen H., Palvanen M. et al. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet* 2005;366:1885—1893.
9. Rousculp M.D., Long S.R., Wang S. et al. Economic burden of osteoporosis-related fractures in Medicaid. *Value Health* 2007;10:144—152.
10. Robinovitch S.N., Inkster L., Maurer J., Warnick B. Strategies for avoiding hip impact during sideways falls. *J Bone Min Res* 2003;18:1267—1273.
11. Bouxsein M.L., Melton L.J., Riggs B.L. et al. Age- and sex-specific differences in the factor of risk for vertebral fracture: a population-based study using QCT. *J Bone Min Res* 2006;21:1475—1482.
12. Nevitt M.C., Cummings S.R. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1226—1234.
13. Greenspan S.L., Myers E.R., Maitland L.A. et al. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* 1994;271:123—128.
14. Helden S., Geel A.C., Geusens P.P. et al. Bone and fall-related fracture risks in women and men with a recent clinical fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:241—248.
15. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. М 2009;74—81.
16. Thompson K., Rogers M.J., Coxon F.P. et al. Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid-phase endocytosis. *Mol Pharmacol* 2006;69:1624—1632.
17. Coxon F.P., Thompson K., Rogers M.J. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:307—312.
18. Dunford J.E., Rogers M.J., Ebtino F.H. et al. Inhibition of protein prenylation by bisphosphonates causes sustained activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases. *J Bone Min Res* 2006;21:684—694.
19. Plotkin L.I., Weinstein R.S., Parfitt A.M. et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonate and calcitonin. *J Clin Invest* 1999;104:1363—1374.
20. Aguirre J.I., Plotkin L.I., Stewart S.A. et al. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *J Bone Min Res* 2006;21:605—615.
21. Follet H., Li J., Phipps R.J. et al. Risedronate and alendronate suppress osteocyte apoptosis following cyclic fatigue loading. *Bone* 2007;40:1172—1177.
22. Plotkin L.I., Manolagas S.C., Bellido T. Dissociation of the pro-apoptotic effects of bisphosphonates on osteoclast from their anti-apoptotic effects on osteoblasts/osteocytes with novel analogs. *J Bone* 2006;39:443—452.
23. Black D.M., Cummings S.R., Karpp D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. FIT Research Group. *Lancet* 1996;348:1535—1540.
24. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077—2082.
25. Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D. et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202—211.
26. Chavassieux P.M., Arlot M.E., Roux J.P. et al. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. *J Bone Min Res* 2000;15:754—762.
27. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:292—299.
28. Adami S., Prizzi R., Colapietro F. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *Calcif Tissue Int* 2001;69:239—241.
29. Gonnelli S., Cepollaro C., Montagnani A. et al. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 2003;73:133—139.
30. Robertson M.C., Delvin N., Gardner M.M., Campbell A.J. Effectiveness and economic evaluation of a nurse delivered home exercise programme to prevent falls. Randomised controlled trial. *Br Med J* 2001;322:697—701.
31. Hwang J.S., Liou M.J., Ho C. et al. The effects of weekly alendronate therapy in Taiwanese males with osteoporosis. *J Bone Min Metab* 2010;28:328—333.
32. Kendler D., Kung A.W., Fuleihan G.H. et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate. *Maturitas* 2004;48:243—251.
33. Luckey M.M., Gilchrist N., Bone H.G. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 35 milligrams once weekly and 5 milligrams daily in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 2003;101:711—721.
34. Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E. et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2002;24:1871—1886.

35. *Stoch S.A., Saag K.G., Greenwald M. et al.* Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2009;36:1705–1714.
36. *Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P. et al.* Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group: Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189–1199.
37. *Khan A.A., Bilezikian J.P., Kung A.W. et al.* Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3319–3325.
38. *Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Колесникова Г.С. и др.* Опыт применения профилактической дозы алендроната (фосамакс 35 мг) для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе с субклиническим тиреотоксикозом. *Остеопороз и остеопатия* 2007;1:12–19.
39. *Keegan T.H., Schwartz A.V., Bauer D.C. et al.* Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabet Care* 2004;27:1547–1553.
40. *Di Somma C., Pivonello R., Klain M. et al.* Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1998;48:655–662.
41. *Uusi-Rasi K., Kannus P., Cheng S. et al.* Effect of alendronate and exercise on bone and physical performance of postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Bone* 2003;33:132–143.
42. *McClung M.R., Geusens P., Miller P.D. et al.* Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333–340.
43. *Schwartz A.W., Bauer D.C., Cummings S.R. et al.* Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fractures: the FLEX trial. *J Bone Min Res* 2010;25:976–982.
44. *Wainwright S.A., Marshall L.M., Ensrud K.E. et al.* Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2787–2793.
45. *Lang T., Strepper T., Cawthon P. et al.* Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *J Osteoporosis Int* 2010;21:543–559.
46. *Borst S.E.* Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing* 2004;33:548–555.
47. *Fuh V.L., Bach M.A.* Growth hormone secretagogues: mechanism of action and use in ageing. *Growth Horm IGF Res* 1998;8:13–20.
48. *Boonen S., Rosen C., Bouillon R. et al.* Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-1/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1593–1599.
49. *Campbell A.J., Robertson M.C., Gardner M.M. et al.* Randomized controlled trial of a general practice programme of home based exercise to prevent falls in elderly women. *Br Med J* 1997;315:1065–1069.
50. *Province M.A., Hadley E.C., Hornbrook M.C. et al.* The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FISCIT trials. *JAMA* 1995;273:1341–1347.
51. *Robertson M.C., Gardner M.M., Delvin N. et al.* Effectiveness and economic evaluation of a nurse delivered home exercise programme to prevent falls. 2: Controlled trial in multiple centres. *Br Med J* 2001;322:701–704.
52. *Tinetti M.E., Baker D.I., McAvay G. et al.* A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:821–827.
53. *Brodsky I.G., Balagopal P., Nair K.S.* Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3469–3475.
54. *Wang C., Swerdloff R.S., Iranmanesh A. et al.* Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal man. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2839–2853.
55. *Bischoff-Ferrari H.A., Orav E.J., Dawson-Hughes B.* Additive benefit of higher testosterone levels and vitamin D plus calcium supplementation in regard to fall risk reduction among older men and women. *Osteoporosis Int* 2008;19:1307–1314.
56. *Jackson C., Gaugris S., Sen S.S., Hosking D.* The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Q J Med* 2007;100:185–192.
57. *Birge S.J., Haddad J.G.* 25-Hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. *J Clin Invest* 1975;56:1100–1107.
58. *Bischoff H.A., Borchers M., Gudat F. et al.* Un situ detection of 1,25 dihydroxyvitamin D receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001;33:19–24.
59. *Costa E.M., Blau H.M., Feldman D.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells. *Endocrinology* 1986;119:2214–2220.
60. *Mullin G.E., Dobs A.* Vitamin D and its role in cancer and immunity: a prescription for sunlight. *Nutr Clin Pract* 2007;22:305–322.
61. *Dukas L., Schacht E., Runge M.* Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fall-related fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2010;21:1237–1245.
62. *Schacht E.* Rationale for treatment of involutional osteoporosis in women and for prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis with alfacalcidol. *Calcific Tissue Int* 1999;65:317–327.
63. *Dukas L., Schacht E., Mazor Z., Stahelin H.B.* Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of < 65 ml/min. *Osteoporosis Int* 2005;16:198–203.
64. *Dukas L., Schacht E., Runge M., Ringe J.D.* Effect of a six-month therapy with alfacalcidol on muscle power and balance and the number of fallers and falls. *Arzneimittelforschung* 2010;60:519–525.
65. *Sharla S.H., Schacht E., Bawey S. et al.* Pleiotropic effects of alfacalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheuma* 2003;23:268–274.
66. *Verhaar H.J., Samson M.M., Jansen P.A. et al.* Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:268–274.
67. *Nuti R., Bianchi G., Brandi M.L. et al.* Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Rheumatol Int* 2006;26:445–453.
68. *Richy F., Schacht E., Bruyere O. et al.* Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures- a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005;76:176–186.
69. *Richy F., Dukas L., Schacht E.* Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcific Tissue Int* 2008;82:102–107.
70. *Gaal J., Bender T., Varga J. et al.* Overcoming resistance to bisphosphonates through the administration of alfacalcidol: results of a 1-year, open follow-up study. *J Rheumatol Int* 2009;30:25–31.
71. *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. *Int J Endocrinol* 2007;4:published online.
72. *Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E., Rozhnal A.* Superiority of a combined treatment of alendronate and alfacalcidol compared to the combination of alendronate and plain vitamin D or alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis. *Rheumatol Int* 2007;27:425–434.