

ОРТОПЕДІЯ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: [https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(3-4\)-01](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(3-4)-01)

УДК 616.71-001.5

А. І. Канзюба, доктор медичних наук, доцент,
професор кафедри загальної хірургії, <https://www.uzhnu.edu.ua/uk/cat/medical-surgery>,
draikan2014@gmail.com

В. В. Штробля,
ORCID ID: 0000-0003-3344-3580,
vikvikshtr@gmail.com



Ужгородський національний університет, <https://www.uzhnu.edu.ua>, Ужгород, Україна

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ КІСТКОВОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ОСТЕОПОРОЗІ

Анотація. Остеопороз – системне захворювання, що характеризується погіршенням мікроархітекtonіки кісток та зменшенням кісткової маси, що призводить до ризику переломів. Втрата кісткової маси, яка пов'язана з дефіцитом естрогену, часто є причиною переломів у жінок старше 50 років. Дефіцит естрогену порушує нормальний цикл кісткового гомеостазу за рахунок підвищення резорбційної активності остеокластів без відповідного збільшення активності остеобластів, що призводить до втрати кісткової тканини. Переломи призводять до інвалідності, погіршення якості життя, підвищеного ризику смертності. Через те, що ризик остеопоротичних переломів збільшується з віком, остеопороз є серйозною проблемою охорони здоров'я у всьому світі. У цьому огляді проаналізовані дані літератури відносно патогенетичних механізмів кісткового гомеостазу, вторинних факторів, що впливають на розвиток остеопорозу та застосування фармакологічних препаратів для збільшення щільності кісток і підвищення їх міцності. Оскільки остеопороз характеризується резорбцією кістки, що перевищує кісткоутворення, антирезорбтивні препарати є одним із терапевтичних варіантів при даному захворюванні. Іншим терапевтичним варіантом може бути використання анаболічних препаратів, які посилюють формування кісток. Замісна гормональна терапія не тільки запобігає втраті кісткової маси та деградації мікроархітекtonіки кістки, але й значно знижує ризик переломів. Окрім того, добавки кальцію і ергокальциферол (вітамін D) залишаються важливим доповненням до фармакологічного лікування остеопорозу. В статті показано, які краще застосовувати фармакологічні варіанти лікування при остеопорозі для зменшення ризику переломів. Проаналізовані дані літератури, отримані в результаті пошуку клінічних та патогенетичних особливостей, методів діагностики і лікування остеопорозу на платформах PubMed і Google Scholar.

Ключові слова: остеопороз; переломи; естрогени; ралоксифен; тіболон; бісфосфонати.

Остеопороз – системне захворювання кісток, яке характеризується погіршенням мікроархітекtonіки кісток та зниженням кісткової маси, що призводить до ризику переломів [9].

© А. І. Канзюба, В. В. Штробля, 2022

Переломи, пов'язані з остеопорозом, є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Остеопороз є основним чинником ризику переломів. Остеопоротичні переломи пов'язані з обмеженням пересування, фізичною деформацією, хронічним боєм та інвалідністю, втратою якості життя. Відомо, що понад 40 млн громадян США віком понад 50 років схильні до ризику остеопоротичних переломів і що ця кількість подвоїться як мінімум до 2040 року. Існують прогнози, які вказують на те, що 25 % людей віком від 50 років, які перенесли остеопорозний перелом шийки стегна, можуть померти протягом року [4]. Перелом шийки стегна є особливо руйнівним та призводить до 5 % випадків смерті від усіх причин, при цьому 21–30 % помирають протягом року [30]. Всі перераховані статистичні і клінічні дані свідчать про важливість кісткової тканини для життя та здоров'я людини.

У процесі життя людини кістки піддаються безперервному ремодельованню: остеобласти синтезують кістковий матрикс, а водночас остеокласти руйнують кісткову тканину, тобто у фізіологічних умовах в системі кісткового гомеостазу спостерігається баланс між резорбцією та утворенням кісткової тканини. Цей баланс залежить від активності, диференціювання та апоптозу кісткоутворюючих остеобластів і остеокластів, що резорбують кістку. Безліч факторів та сигнальних шляхів модулюють кістковий гомеостаз. Активність кісткових клітин контролюється факторами росту (IGF – інсуліноподібний фактор росту, TGF β – фактор росту пухлини β , PDGF – тромбоцитарний фактор росту), кістковими морфогенними білками (BMPs), гормонами (паратгормон, тиреоїдний гормони, статеві гормони, пролактин, гормон росту) та вітамінами (ергокальциферол, або вітамін D). Крім того, остеокластогенез регулюється двома основними шляхами: RANK/RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B/Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand) та M-CSF/c-FMS (рецептор макрофагального колонієстимулюючого фактора/колонієстимулюючого фактора-1). Паратгормон та кальцитріол індукують синтез RANKL в остеобластах, а потім сприяють остеогенезу за допомогою активізації RANK [5].

Основними факторами порушення системи кісткового гомеостазу є вік, гіпертиреоз або гіперпаратиреоз, синдром мальабсорбції, втрата маси тіла, тривалий прийом глюкокортикоїдів та препаратів, що знижують всмоктування кальцію, вітаміну D (наприклад, протисудомні препарати), ревматоїдний артрит, хронічне захворювання печінки, трансплантація органів, цукровий діабет типу 1, для жінок – первинний чи вторинний дефіцит естрогенів та рання менопауза (< 45 років), недостатнє споживання кальцію та вітаміну D (дефіцит поживних речовин).

Оскільки остеопороз характеризується резорбцією кістки, що перевищує кісткоутворення, антирезорбтивні препарати є одним із терапевтичних варіантів при даному захворюванні. Іншим терапевтичним варіантом може бути використання анаболічних препаратів, які посилюють формування кісток. Кістковий морфогенний білок (BMP) та інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF1) є ключовими молекулами, що беруть участь у регуляції утворення та активізації остеобластів [7, 14,17].

Естрогени відіграють важливу роль у підтримці мінеральної щільності кісткової тканини. Зниження рівня естрогенів, пов'язане з менопаузою, призводить до зниження мінеральної щільності кісток, що збільшує ризик перелому [8,19]. Захисний ефект естрогену в кістках обумовлений багатьма механізмами. По-перше, естрогени пригнічують резорбцію кістки шляхом пригнічення синтезу прозапальних цитокінів в остеобластах [20], по-друге, вони зв'язуються з трансмембранним рецептором на поверхні остеокластів та індукують апоптоз остеокластів [13]. Отже, естрогени запобігають резорбції кісток, а також протидіють остеокластогенезу, керованому остеобластами [16, 24].

При менопаузі дефіцит естрогенів порушує нормальний цикл кісткового гомеостазу за

рахунок підвищення резорбційної активності остеокластів без відповідного збільшення активності остеобластів, що призводить до втрати кісткової тканини. Клітинні зміни, які відбуваються при дефіциті естрогенів, нині досить добре вивчені. В результаті на клітинному рівні спостерігається підвищення продукції фактору некрозу пухлин (ФНП) і клітини стромальної/остеобластної лінії стають більш чутливими до IL-1. Останні і ФНП стимулюють стромальні клітини/преостеобласти, що призводить до вивільнення цитокінів. Останнім цитокіном в каскаді остеокластогенезу є ліганд RANK (активізатор рецептора ліганда ядерного фактора В), який виробляється остеобластами та зв'язується зі своїм рецептором RANK на остеокластах. Ці фактори посилюють резорбцію кістки за рахунок збільшення розміру пулу преостеокластів у кістковому мозку і пригнічуються естрогенами [15].

Третина життя жінки посідає період після настання менопаузи. Кількість кісткової маси, яка досягається під час менопаузи, є ключовим фактором подальшого ризику переломів. Припинення функції яєчників після менопаузи пов'язане з різким зниженням рівня естрогенів, що циркулюють. У жінок кістки менші і тонші, ніж у чоловіків, у свою чергу падіння рівня естрогенів викликає швидке прискорення втрати кісткової маси, яке починається за рік до менопаузи і триває ще 3 роки, перш ніж трохи сповільнюється, а помірна швидкість втрати кісткової маси настає через 4–8 років [18].

У той час, як при діагностуванні остеопорозу наявність кісткового перелому є загальноприйнятим, вимірювання мінеральної щільності кісток (МЩК) за допомогою рентгенівської абсорбціометрії (DEXA) може точно діагностувати остеопороз до того, як відбудеться перелом. Остеопороз виникає, коли МЩК нижче 2,5. За даними ВООЗ, кожне середньоквадратичне зниження показника МЩК шийки стегнової кістки пов'язане з 2,6-кратним збільшенням ризику її перелому [1]. Рекомендації щодо медикаментозного втручання при остеопорозі зрозумілі та довели свою необхідність у популяційному масштабі [26].

Для оптимального стану кісток жінки повинні споживати до 1000–1500 мг кальцію на добу, бажано з їжею. Додаток вітаміну D у дозі 600–800 МО на добу показана особам з дефіцитом шкірного синтезу вітаміну D. Оскільки ризик остеопорозу різко зростає при відміні естрогенів у період менопаузи, зрозуміло, що для лікування остеопорозу у жінок середнього віку, в першу чергу, слід розглядати замісну гормонотерапію (ЗГТ), зокрема терапію естрогенами [6].

За останні 30 років рекомендована ЗГТ, тому що естрогени мають як анаболічну, так і антирезорбтивну дію на кісткову клітину.

Протягом багатьох років основною профілактикою при втраті кісткової маси у постменопаузі жінок є гормональна терапія естрогеном і прогестиним (ЗГТ) або естрогенова терапія (ЕТ). З роками після менопаузи настає найбільший вплив на швидкість втрати кісткової маси, тому що резорбція кістки найбільша в перші 3–4 роки після менопаузи. Ефект лікування завжди найвищий в цей час, тому що зупинка резорбції викликає швидке заповнення простору резорбції. Найбільш ефективним способом лікування втрати кісткової маси у жінок під час постменопаузи є використання високої дози ЗГТ/ЕТ протягом 6 місяців для швидкого зменшення резорбції кістки зі зниженням дози у наступні роки.

Рандомізовані контрольовані дослідження та обсерваційні дослідження показали, що стандартна доза ЗГТ знижує частоту перелому шийки стегна на 28 %, перелому хребців – на 35 %, інші позахребетні переломи – на 27 % [12]. Ретроспективний аналіз різних досліджень показує значне зниження приблизно на 30–50 % перелому стегна та інших переломів у групі хворих, які отримували естрогени [28]. Метааналіз 22-х досліджень показав, що прийом естрогенів знижує кількість переломів поза хребтом у віковій групі до 60 років на 33 % порівняно з незначним зниженням на 12 % у осіб віком від 60 років [31].

Системні естрогени можна призначати у вигляді таблеток, трансдермальних пластирів, спреїв і гелів. Трансдермальне введення їх дозволяє уникнути ефекту першого проходження через печінку на фактори зсідання без підвищення ризику інсульту та утворення жовчних каменів. Однак прямих клінічних досліджень, які підтверджують це припущення, не проводилося.

ЗГТ може бути рекомендована жінкам вікової групи від 50 до 59 років, особливо з симптомами менопаузи. Сучасні дослідження ВООЗ не виявили значного підвищення ризику серцево-судинних захворювань у жінок, рандомізованих для отримання тільки естрогену або естроген-прогестагенної терапії, молодших за 60 років або протягом 10 років після менопаузи [3].

Селективні модулятори естрогенових рецепторів активізують певні тканинні рецептори естрогену. Ралоксифен, схвалений FDA для лікування остеопорозу, пригнічує резорбцію кісток, збільшує МЩК хребта та знижує ризик перелому хребців на 40 %. Кількість нехребетних переломів і переломів шийки стегна не зменшуються. Довготривале застосування ралоксифену знижує ризик раку молочної залози у жінок з високим ризиком, але збільшує ризик тромбоемболічних ускладнень [11].

Дія тіболону (синтетичний стероїд з естрогенними, прогестагенними та андрогенними властивостями) на кістки подібна до ЗГТ і бісфосфонатів, при цьому ризик перелому стегна на 30 % нижче [32].

Бісфосфонати можуть стати ефективною терапією для жінок старше 60 років. Вони складають переважну більшість рецептів для лікування остеопорозу [2]. Бісфосфонати пригнічують ремоделювання кісток. Рандомізовані дослідження вказують на те, що всі пероральні бісфосфонати знижують ризик переломів. Дані рандомізованих досліджень та клінічний досвід показують, що вони загалом безпечні, однак можуть викликати подразнення травного каналу та біль в м'язах. Також спостерігалися два рідкісні, але серйозніші побічні ефекти: атипові переломи стегнової кістки і остеонекроз щелепно-лицевої ділянки, які не гояться протягом 8 тижнів. Дані ризики виникають при тривалому застосуванні, а лікарська перерва рекомендується через 1–2 роки для ризедронату, через 3–5 років для алендронату та через 3–6 років для золедроновної кислоти [27]. Пероральні бісфосфонати нині використовуються в щотижневих дозах (алендронат та ризедронат) або щомісячних дозах (ібандронат та ризедронат). Подразнення травного каналу при такій терапії можна звести до мінімуму за рахунок дотримання інструкцій з дозування або використання ризедронату. Однак прихильність до пероральних бісфосфонатів низька: менше 40 % людей, яким прописані пероральні препарати, приймають їх через рік [33]. Внутрішньовенні бісфосфонати (ібандронат та золедроновна кислота) є альтернативою для пацієнтів з поганою комплаєнтністю до інших бісфосфонатів. Їх застосування доцільне особами з адекватною функцією нирок (кліренс креатиніну > 35 мл/хв) та нормальним рівнем вітаміну D у сироватці крові.

Деносумаб став першим із класу моноклональних антитіл, схвалених для лікування остеопорозу. Його дія відрізняється від дії бісфосфонатів, оскільки він пригнічує резорбцію кістки шляхом зв'язування з активізатором рецептора ліганду ядерного фактора- κ B, що знижує активізацію остеокластів та резорбцію кістки [10]. Деносумаб, на відміну від бісфосфонатів, доцільно застосовувати жінкам з порушенням функції нирок. Лікування деносумабом (60 мг двічі на рік шляхом підшкірної ін'єкції) призводить до значного зниження ризику переломів хребців (на 68 %), перелому шийки стегна (на 40 %) та позахребетних переломів (на 20 %) порівняно з плацебо. Як і при застосуванні бісфосфонатів, при терапії деносумабом спостерігалися рідкісні випадки атипового перелому стегнової кістки та остеонекрозу щелепи [23, 29].

У медичній літературі представлено випадок субмасивного некрозу печінки з доказами, які вказують на індукцію цитокінів внаслідок імунної реакції на деносумаб [21]. Також є повідомлення про випадок гіпокальціємії, спричиненої деносумабом [25].

Терипаратид є одним із рідкісних анаболічних препаратів, який працює в, першу чергу, за рахунок посилення процесу утворення кісток, а не за рахунок зменшення резорбції. Препарат слід призначати пацієнтам з дуже високим ризиком переломів, особливо переломів хребців, через його вартість та необхідність щоденної ін'єкції [22]. Після припинення прийому терипаратиду його переваги швидко втрачаються, тому в цих випадках його слід замінити на антирезорбтивний препарат. Оскільки під час тривалого введення високих доз терипаратиду спостерігалася остеосаркома, його застосування слід обмежити двома роками.

Таким чином, основними факторами ризику остеопорозу є вік, низький індекс маси тіла, рання менопауза тощо. Жінкам із переломами в анамнезі слід серйозно розглянути необхідність лікування, а у віці до 50 років найкраще призначити замісну терапію естрогенами у формі системної ЗГТ до досягнення середнього віку менопаузи, коли методи лікування можна переглянути. Жінкам молодше 60 років, або тим, які перебувають у межах терміну десяти років від початку менопаузи, можна розглянути призначення ЗГТ або тиболону, особливо якщо вони мають вазомоторні або сечостатеві симптоми. Коли альтернативні методи лікування остеопорозу не підходять, або спричиняють побічні ефекти, розширене використання ЗГТ є варіантом для жінок із високим ризиком остеопоротичних переломів. Можливе призначення різдронату для пацієнток з остеопорозом хребта та підвищеним ризиком раку молочної залози. Крім того, бісфосфонати можуть бути зарезервовані для осіб віком понад 60 років, яким ЗГТ протипоказана або не підходить. Жінкам бажано забезпечити себе адекватним споживанням кальцію.

Таким чином, прихильність до лікування остеохондрозу залишається проблемою, тож під час його лікування бажано дотримуватися національних рекомендацій, спрямованих на стримування епідемії переломів кісток.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ ТА ДЖЕРЕЛ

1. Adler R. A., Fuleihan G. E., Bauer D. C. et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a task force of the american society for bone and mineral research. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016. Vol. 31, No. 1. P. 16–35. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2708>
2. Anagnostis P., Paschou S. A., Mintziari G. et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas*. 2017. No. 101. P. 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.008>
3. Barrionuevo P., Kapoor E., Asi N. et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. Vol. 104. No. 5. P. 1623–1630. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00192>
4. Bartle R., Bartle K. Guide to osteoporosis. International publishing house Springer. Cham, Switzerland: 2019. *Epidemiology of osteoporotic fractures*. P. 231–232.
5. Bellavia D., Dimarco E., Costa V. et al. Flavonoids in bone erosive diseases: Perspectives in osteoporosis treatment. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2021. Vol. 32. No. 101. P. 76–94. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.11.007>
6. Black D. M., Rosen C. J. Postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2016. No. 374. P. 254–262. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1513724>
7. Canalis E. Wnt signalling in osteoporosis: mechanisms and novel therapeutic approaches. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013. Vol. 9. No. 10. P. 575–583. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.154>
8. Cauley J. A. Estrogen and bone health in men and women. *Steroids*. 2015. Vol. 99. Part A. P. 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.12.010>

9. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *American Journal of Medicine*. 1993. Vol. 94. No. 6. P. 646–650. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90218-e](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90218-e)
10. Cummings S. R., San Martin J., McClung M. R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2009. Vol. 361. No. 8. P. 756–765. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0809493>
11. Formoso G., Perrone E., Maltony S. et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. No. 10. CD008536. <https://doi.org/10.1002%2F14651858.CD008536.pub3>
12. Florencio-Silva R., da Silva Sasso G. R., Sasso-Cerri E., Simões M. J., Cerri P. S. Biology of bone tissue: Structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 421746. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>
13. Garcia A. J., Tom C., Guemes M. et al. ERα signaling regulates MMP3 expression to induce FasL cleavage and osteoclast apoptosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013. Vol. 28. No. 2. P. 283–290. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1747>
14. Gazzerro E., Canalis E. Bone morphogenetic proteins and their antagonists. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2006. Vol. 7 No. 1-2. P. 51–65. <https://doi.org/10.1007/s11154-006-9000-6>
15. Greendale G. A., Sowers M., Han W. et al. Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012. Vol. 27. No. 1. P. 111–118. <https://doi.org/10.1002/jbmr.534>
16. Hofbauer L. S., Khosla S., Dunstan C. R. et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009. Vol. 15. No. 1. P. 2–12. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.1.2>
17. Mazziotti G., Angeli A., Bilezikian J. P., Canalis E., Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: An update. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2006. Vol. 17. No. 4. P. 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.03.009>
18. Kanis J. A. on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. 2007. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007.
19. Khalid A. B., Krum S. A. Estrogen receptors alpha and beta in bone. *Bone*. 2016. Vol. 87. P. 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.03.016>
20. Krum S. A., Chang J., Miranda-Carboni G., Wang S.-Yu. Novel functions for NFκB: inhibition of bone formation. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010. Vol. 6. No. 10. P. 607–611. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.133>
21. Laskowski L. K., Goldfarb D. S., Howland M.A. et al. A RANKL Wrinkle: Denosumab-induced hypocalcemia. *Journal of Medical Toxicology*. 2016. Vol. 12. No. 3. P. 305–308. <https://doi.org/10.1007/s13181-016-0543-y>
22. Lobo R. A., Pickard J. H., Stevenson J. C. et al. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis*. 2016. No. 254. P. 282–290. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.005>
23. Malnick S., Maor Y., Melzer E. et al. Severe hepatocytotoxicity linked to denosumab. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017. Vol. 21. 1 Suppl. P. 78–85. <https://www.europeanreview.org/article/12434>
24. Martin A., Xiong J., Koromila T. et al. Estrogens antagonize RUNX2-mediated osteoblast-driven osteoclastogenesis through regulating RANKL membrane association. *Bone*. 2015. Vol. 75. P. 96–104. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.007>
25. Neer R. M., Arnaud C. D., Zanchetta J. R. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2001. Vol. 344. No. 19. P. 1434–1441. <https://doi.org/10.1056/nejm200105103441904>
26. Shifren J. L., Crandall C. J., Manson J. E. Menopausal hormonal therapy. *JAMA*. 2019. Vol. 321. No. 24. P. 2458–2459. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5346>
27. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017. Vol. 24. No. 7. P. 728–753. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000921>
28. Torgerson D. J., Bell-Syer S. E. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001. Vol. 285. No. 22. P. 2891–2897. <https://doi.org/10.1001/jama.285.22.2891>

29. Tsourdi E., Langdahl B., Cohen-Solal M. et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017. Vol. 105. P. 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>
30. Viswanathan M., Reddy S., Berkman N. et al. Screening to prevent osteoporotic fractures updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018. Vol. 319. No. 24. P. 2532–2551. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.6537>
31. Vynogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *The BMJ*. 2019. No. 364. k4810. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4810>
32. Yong E. L., Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Medical Journal*. 2021. Vol. 62. No. 4. P. 159–166. <https://doi.org/10.11622/smedj.2021036>
33. Yuan F., Peng W., Yang C., Zheng J. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2019. No. 66. P. 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2019.03.004>

REFERENCES

- Adler, R. A., Fuleihan, G. E., Bauer, D. C., et al. (2016). Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*, 31(1), 16–35. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2708>
- Anagnostis, P., Paschou, S. A., Mintziori, G., et al. (2017). Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas*, 101, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.008>
- Barrionuevo, P., Kapoor, E., Asi, N., et al. (2019). Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(5), 1623–1630. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00192>
- Bartle, R., & Bartle, K. Guide to osteoporosis. (2019). International publishing house Springer. Cham, Switzerland: 2019. *Epidemiology of osteoporotic fractures*, pp. 231–232.
- Bellavia, D., Dimarco, E., Costa, V., et al. (2021). Flavonoids in bone erosive diseases: Perspectives in osteoporosis treatment. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 32(2), 76–94. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.11.007>
- Black, D. M., & Rosen, C. J. (2016). Postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 374, 254–262. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1513724>
- Canalis, E. (2013). Wnt signalling in osteoporosis: mechanisms and novel therapeutic approaches. *Nature Reviews Endocrinology*, 9(10), 575–583. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.154>
- Cauley, J. A. (2015). Estrogen and bone health in men and women. *Steroids*, 99(Part A), 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.12.010>
- Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. (1993). *American Journal of Medicine*, 94(6), 646–650. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90218-e](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90218-e)
- Cummings, S. R., San Martin, J., McClung, M. R., et al. (2009). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 361(8), 756–765. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0809493>
- Formoso, G., Perrone, E., Maltony, S., et al. (2016). Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10), CD008536. <https://doi.org/10.1002/2F14651858.CD008536.pub3>
- Florencio-Silva, R., da Silva Sasso, G. R., Sasso-Cerri, E., Simões, M. J., & Cerri, P. S. (2015). Biology of bone tissue: Structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed Research International*, 2015, 421746. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>
- Garcia, A. J., Tom, C., Guemes, M., et al. (2013). ERα signaling regulates MMP3 expression to induce FasL cleavage and osteoclast apoptosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(2), 283–290. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1747>
- Gazzerro, E., & Canalis, E. (2006). Bone morphogenetic proteins and their antagonists. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 7(1-2), 51–65. <https://doi.org/10.1007/s11154-006-9000-6>

- Greendale, G. A., Sowers, M., Han, W., et al. (2012). Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(1), 111–118. <https://doi.org/10.1002/jbmr.534>
- Hofbauer, L. S., Khosla, S., Dunstan, C. R., et al. (2009). The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(1), 2–12. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.1.2>
- Mazziotti, G., Angeli, A., Bilezikian, J. P., Canalis, E., & Giustina, A. (2006). Glucocorticoid-induced osteoporosis: An update. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 17, (4), 144–449. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.03.009>
- Kanis, J. A. on behalf of the World Health Organization Scientific Group. (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007.
- Khalid, A. B., & Krum, S. A. (2016). Estrogen receptors alpha and beta in bone. *Bone*, 87, 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.03.016>
- Krum, S. A., Chang, J., Miranda-Carboni, G., & Wang, S.-Yu. (2010). Novel functions for NFκB: inhibition of bone formation. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(10), 607–611. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.133>
- Laskowski, L. K., Goldfarb, D. S., Howland, M.A., et al. (2016). A RANKL Wrinkle: Denosumab-induced hypocalcemia. *Journal of Medical Toxicology*, 12(3), 305–308. <https://doi.org/10.1007/s13181-016-0543-y>
- Lobo, R. A., Pickard, J. H., Stevenson, J. C., et al. (2016). Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis*, 254, 282–290. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.005>
- Malnick, S., Maor, Y., Melzer, E., et al. (2017). Severe hepatocytotoxicity linked to denosumab. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(1 Suppl), 78–85. <https://www.europeanreview.org/article/12434>
- Martin, A., Xiong, J., Koromila, T., et al. (2015). Estrogens antagonize RUNX2-mediated osteoblast-driven osteoclastogenesis through regulating RANKL membrane association. *Bone*, 75, 96–104. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.007>
- Neer, R. M., Arnaud, C. D., Zanchetta, J. R., et al. (2001). Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 344(19), 1434–1441. <https://doi.org/10.1056/nejm200105103441904>
- Shifren, J. L., Crandall, C. J., & Manson, J. E. (2019). Menopausal hormonal therapy. *JAMA*, 321(24), 2458–2459. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5346>
- The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2017, 24(7), 728–753. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000921>
- Torgerson, D. J., & Bell-Syer, S. E. (2001). Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 285(22), 2891–2897. <https://doi.org/10.1001/jama.285.22.2891>
- Tsourdi, E., Langdahl, B., Cohen-Solal, M., et al. (2017). Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*, 105, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>
- Viswanathan, M., Reddy, S., Berkman, N., et al. (2018). Screening to prevent osteoporotic fractures updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 319(24), 2532–2551. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.6537>
- Vynogradova, Y., Coupland, C., & Hippisley-Cox, J. (2019). Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *The BMJ*, 364(8182), k4810. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4810>
- Yong, E. L., & Logan, S. (2021). Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Medical Journal*, 62(4), 159–166. <https://doi.org/10.11622/smedj.2021036>
- Yuan, F., Peng, W., Yang, C., & Zheng, J. (2019). Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 66, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2019.03.004>

Отримано/Received 09.06.2022

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ КОСТНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

А. И. Канзюба, доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры общей хирургии, <https://www.uzhnu.edu.ua/uk/cat/medical-surgery>,
draikan2014@gmail.com

В. В. Штробля,
ORCID ID: 0000-0003-3344-3580, vikvikshtr@gmail.com

Ужгородский национальный университет, <https://www.uzhnu.edu.ua>, Ужгород, Украина

Аннотация. Остеопороз – системное заболевание, характеризующееся ухудшением микроархитектоники костей и уменьшением костной массы, что приводит к риску переломов. Потеря костной массы, связанная с дефицитом эстрогена, часто и является причиной переломов у женщин старше 50 лет. Дефицит эстрогена нарушает нормальный цикл костного гомеостаза за счёт повышения резорбционной активности остеокластов без соответствующего увеличения активности остеобластов, что приводит к потере костной ткани. Переломы приводят к инвалидности, ухудшению качества жизни, повышенному риску смертности. Поскольку риск остеопоротических переломов увеличивается с возрастом, остеопороз является серьёзной проблемой здравоохранения во всем мире. В этом обзоре проанализированы данные литературы относительно патогенетических механизмов костного гомеостаза, вторичных факторов, влияющих на развитие остеопороза, и применение фармакологических препаратов для увеличения плотности костей и улучшения их прочности. Поскольку остеопороз характеризуется резорбцией кости, превышающей костное образование, антирезорбтивные препараты являются одним из терапевтических вариантов при данном заболевании. Другим терапевтическим вариантом может быть использование анаболических препаратов, усиливающих формирование костей. Заместительная гормональная терапия не только предотвращает потерю костной массы и деграцию микроархитектоники кости, но и значительно снижает риск переломов. Кроме того, кальций и витамин D остаются важным дополнением к фармакологическому лечению остеопороза. В обзоре показано, какие фармакологические варианты лечения лучше применять для уменьшения риска переломов при остеопорозе. Проанализированы данные литературы, полученные в результате поиска клинических и патогенетических особенностей, методов диагностики и лечения остеопороза на платформах PubMed и Google Scholar.

Ключевые слова: остеопороз; переломы; эстрогены; ралоксифен; тиболон; бисфосфонаты.

PATHOGENETIC AND PHARMACOLOGICAL PROBLEMS OF BONE HOMEOSTASIS IN OSTEOPOROSIS

A. I. Kanzyuba, Doctor of Medical Science, Associate Professor,
Professor of Department of General Surgery, <https://www.uzhnu.edu.ua/uk/cat/medical-surgery>,
draikan2014@gmail.com

V. V. Stroblia,
ORCID ID: 0000-0003-3344-3580, vikvikshtr@gmail.com

Uzhhorod National University, <https://www.uzhnu.edu.ua>, Uzhhorod, Ukraine

Abstract. Osteoporosis is a systemic disease characterized by a deterioration of bone microarchitecture and a decrease in bone mass, which leads to the risk of fractures. Loss of bone mass, associated with estrogen deficiency, is often the cause of fractures in women over 50 years old. Estrogen deficiency

disrupts the normal cycle of bone homeostasis by increasing the resorption activity of osteoclasts without a corresponding increase in the activity of osteoblasts, which leads to bone loss. Fractures lead to disability, deterioration of the quality of life, and increased risk of mortality. Because the risk of osteoporotic fractures increases with age, osteoporosis is a major public health problem worldwide. In this review, literature data on pathogenetic mechanisms of bone homeostasis, secondary factors affecting the development of osteoporosis and the use of pharmacological drugs to increase bone density and improve their strength are analyzed. Since osteoporosis is characterized by bone resorption that exceeds bone formation, antiresorptive drugs are one of the therapeutic options for this disease. Another therapeutic option may be the use of anabolic drugs that enhance bone formation. Hormone replacement therapy not only prevents bone loss and degradation of bone microarchitecture, but also significantly reduces the risk of fractures. In addition, calcium and vitamin D supplements remain an essential adjunct to the pharmacological treatment of osteoporosis. The review shows which pharmacological treatment options for osteoporosis are best used to reduce the risk of fractures. Literature data obtained as a result of a literature search on the PubMed platform, a Google Scholar search for clinical and pathogenetic features, diagnosis and treatment of osteoporosis were analyzed.

Keywords: osteoporosis; fractures; estrogens; raloxifene; tibolone; bisphosphonates.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.
The authors declare no conflict of interest.*

Citation (APA):

Kanzyuba, A. I., & Stroblia, V. V. (2022). Pathogenetic and pharmacological problems of bone homeostasis in osteoporosis. *Likars'ka sprava*, (3-4), 5-14. [Ukrainian]. [https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(3-4\)-01](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(3-4)-01)

Цитування (ДСТУ):

Канзюба А. І., Штробля В. В. Патогенетичні та фармакологічні проблеми кісткового гомеостазу при остеопорозі. *Лікарська справа*. 2022. (3-4), 5-14. [https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(3-4\)-01](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(3-4)-01)