

Лекарственная терапия метаболических поражений костного скелета при мочекаменной болезни

Medical therapy of metabolic damage to the bones caused by nephrolithiasis

S.K. Yarovoy, N.G. Moskaleva,
R.R. Maksudov

In this article we have analyzed the data from the international literature related to the treatment of the osseous metabolic damage because of the recurrent nephrolithiasis. Main groups of medications are outlined, which are indicated for use in this situation: vitamin D and its active metabolites, citrates and thiazides bisphosphonates.

Use of Vitamin D and its active metabolites (alfacalcidol and rocalcrol) is in this clinical scenario questionable, mainly due to the lack of evidence on the absence of negative influence on nephrolithiasis recurrence potential. Moreover some adverse effects on the cardiovascular system are to consider.

Combination therapy using thiazides and citrates demonstrates a proven effect, which is nevertheless weak and deferred and therefore not always acceptable in clinical setting. Bisphosphonates have showed a relatively high efficacy and good safety profile. This group could be considered as therapy of choice in treatment of renal osteodystrophy due to nephrolithiasis.

Also the combination therapy using bisphosphonates and thiazides is under review. Nevertheless the evidence regarding the efficacy and safety of this approach is still lacking.

С.К. Яровой, Н.Г. Москалева, Р.Р. Максудов
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Мочекаменная болезнь является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний. Она встречается во всех возрастных группах, в том числе и у детей. По оценкам разных исследователей мочекаменная болезнь отмечается у 1-5% населения индустриально развитых стран [1-3].

Костные изменения развиваются и прогрессируют лишь при наиболее тяжелом непрерывно рецидивирующем течении нефролитиаза. Поэтому лечение метаболических поражений костного скелета на фоне нефролитиаза напрямую связано с метафилактикой нефролитиаза. Если выразиться еще точнее, лечение осложнений со стороны скелета является частью метафилактики. Лекарственные средства, применяемые для предотвращения рецидивов камнеобразования, в отдельных ситуациях могут быть использованы и для лечения костных осложнений. И наоборот, препараты, изначально разработанные для лечения метаболических остеопатий, могут сокращать риск рецидивов нефролитиаза.

Вопросам метафилактики различных форм нефролитиаза посвящена обширная литература, однако особенности медикаментозного лечения пациентов, страдающих рецидивирующим нефролитиазом и поражениями костного скелета, освещены достаточно слабо.

В настоящей статье мы рассмотрим проблему метафилактики нефролитиаза с другой стороны – с позиции влияния на костный мета-

болизм. Лекарственные препараты, эффективно воздействующие на транспорт ионов водорода и фосфата в проксимальном канальце, в настоящее время не разработаны. В то же время целесообразность медикаментозного воздействия именно в этой точке сомнительна, так как предполагается влиять на сильно пораженную, исчерпавшую свои резервные возможности, очень сложную систему реабсорбции и активной секреции. С другой стороны механизмы, регулирующие костный метаболизм в этой ситуации, интактны, что подразумевает принципиальную возможность эффективной патогенетической терапии ренальной остеодистрофии, а также метафилактики нефролитиаза.

В современной медицине для лечебного воздействия на костный метаболизм применяются препараты нескольких фармакологических групп. Их можно разделить на стимуляторы костеобразования, к которым относятся андрогены, анаболические стероиды, фториды, соматотропный гормон, и ингибиторы костной резорбции – бисфосфонаты, кальцитонин, эстрогены, и селективные модуляторы эстрогенных рецепторов. Витамин D и его активные метаболиты обладают смешанным действием.

В реальной клинической практике для лечения метаболических остеопатий чаще всего применяется витамин D, в меньшей степени его активные метаболиты, бисфосфонаты, а для лечения постменопаузального остеопороза – также эстрогены.

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ, ВИТАМИН D И ЕГО АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ

В отношении применения препаратов кальция и витамина D в качестве лекарственной терапии метаболических остеопатий до настоящего времени нет единого мнения. Существует определенный консенсус среди экспертов о том, что терапия витамином D лучше для людей с остеопорозом. В то же время доказательная база в пользу этого мнения достаточно слабая. Не проводилось клинических исследований, показавших эффективность этого подхода для профилактики переломов у людей высокой группы риска, которые были бы рандомизированы только на группы приема препаратов витамина D по сравнению с плацебо. Есть доказательства в пользу того, что препараты кальция в сочетании с витамином D приводят к снижению риска переломов примерно на 10%. Но сравнение с монотерапией препаратами витамина D сложно осуществимо. Проведенный метаанализ заместительной монотерапии витамином D по оценке риска переломов у лиц старшего возраста (не обязательно с высоким риском переломов) не подтвердил эффективность такой терапии. Также в настоящее время нет данных в пользу большей эффективности терапии бисфосфонатами в сочетании с витамином D по сравнению с монотерапией бисфосфонатами при терапии остеопороза. Нет убедительных доказательств того, что назначение высоких доз витамина D будет дополнительным фактором к антирезорбтивным или анаболическим эффектам других препаратов, влияющих на костный метаболизм. Также неясно, если устраняется недостаточность витамина D, дает ли это дополнительные преимущества для состояния скелета.

Недавно появились публикации о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциирующихся с заместительной терапией препаратами кальция. Одно-

временно опубликованы и прямо противоположные мнения. Таким образом, появился вопрос «является ли заместительная терапия препаратами кальция положительной для костей, но отрицательной для сердечно-сосудистой системы?».

Bolland MJ. et al. провели оценку 15 исследований, суммарно включающих около 20000 пациентов. В пяти первых исследованиях у 143 пациентов, принимавших препараты кальция, развился инфаркт миокарда по сравнению со 111 пациентами из группы плацебо (отношение рисков 1,31, ДИ 1,02-1,67, $p=0,037$). Также было выявлено недостоверное увеличение частоты острого нарушения мозгового кровообращения или внезапной смерти (1,18, 1,00 – 1,39, $p=0,057$), смерти (1,09, 0,96-1,23, $p=0,18$). Метаанализ данных на уровне всего исследования показал аналогичные результаты: у 296 пациентов был инфаркт миокарда (166 – принимали препараты кальция, 130 принимали плацебо) с увеличением частоты встречаемости инфаркта миокарда в группе, принимавших препараты кальция (объединенный относительный риск 1,27, ДИ 95% 1,01-1,59, $p=0,038$). Авторы сделали вывод о том, что препараты кальция ассоциируются с повышенным риском развития инфаркта миокарда [4].

Публикация этих результатов вызвала настолько большой резонанс в медицинской литературе, что Американским костно-минеральным сообществом был разработан консенсус о заместительной терапии препаратами кальция. Суть этого документа можно кратко выразить несколькими тезисами: продукты питания остаются лучшим источником кальция; дополнительный прием препаратов кальция показан, только когда невозможно достичь адекватного количества потребления кальция с пищей; положительные эффекты кальция отмечаются и при относительно низких дозах (больше не обязательно лучше); пациенты старшего возраста, а также пациенты с нарушениями функции почек, полу-

чающие препараты кальция, могут быть отнесены к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В отношении применения изучаемой группы лекарственных средств для лечения ренальной остеодистрофии ясности несколько больше. При наличии синдрома Фанкони, гипофосфатемического рахита, а также при развитии остеодистрофии вследствие хронической почечной недостаточности активные метаболиты витамина D – альфакальцидол и рокальтрол являются общепризнанными базовыми препаратами. Они упоминаются в качестве средств выбора во всех руководствах и рекомендациях, затрагивающих соответствующую тематику [5-11].

Зарубежные специалисты, для лечения ренальной остеодистрофии наряду с активными метаболитами, также используют нативный витамин D. Так, Lorenzo Sellares V., Torregrosa V. Changes рекомендуют назначать холекальциферол или комбинацию холекальциферола и кальция (400 МЕ и 500 мг соответственно) при снижении уровня холекальциферола крови менее 30 нг/мл. Также при повышении уровня сывороточного фосфата эти авторы используют фосфат-биндеры – карбонат и ацетат кальция. Причем предпочтение отдается ацетату кальция, так как он действует в более широком диапазоне pH и лучше переносится [12].

Однако при наличии нефролитиаза целесообразность применения этих препаратов является не столь однозначной. Точно известно, что ни витамин D, ни его активные метаболиты, ни препараты кальция не вызывают нефролитиаз de novo, то есть на изначально интактных почках, по крайней мере, при использовании терапевтических дозировок. Однако существует мнение, что витамин D, а тем более его активные метаболиты, могут способствовать рецидивированию предсуществующего нефролитиаза. Мнение это не в полной мере доказано. В частности, в экспериментальной работе Baggio V. отмечено стимулирующее влияние

рыбьего жира (ранее одно из основных лекарственных средств с высоким содержанием витамина D) на образование почечных камней у крыс [13]. Тем не менее, несмотря на отсутствие официальных противопоказаний для применения препаратов витамина D при сопутствующем нефролитиазе, инструкции по применению этих лекарственных средств, а также официальный «Справочник лекарственных средств формулярного комитета» рекомендуют использовать витамин D и его активные метаболиты в этой ситуации «с осторожностью» [14].

У рассматриваемой категории больных даже в случае успеха патогенетической терапии можно реально рассчитывать лишь на некоторое снижение частоты рецидивов нефролитиаза, на замедление прогрессирования остеодистрофии. Каждый рецидив нефролитиаза подразумевает возможность развития тяжелых осложнений в виде гнойно-деструктивного пиелонефрита, бактериального шока, которые могут потребовать нефрэктомии и т.д. Ситуация становится еще более сомнительной, если учесть полное отсутствие официально принятых рекомендаций по лечению почечной остеодистрофии в условиях нефролитиаза.

На наш взгляд, в указанной ситуации вполне закономерны альтернативные препараты, однако перечень их, по крайней мере, официально, четко не определен.

ТИАЗИДЫ, ЦИТРАТЫ

По мнению зарубежных исследователей одним из вариантов лечения мочекаменной болезни, осложненной остеопорозом, является комбинация тиазидных диуретиков с цитратом калия.

В литературе имеются сведения, что помимо подавления кальциурии, тиазиды способны стимулировать костеобразование. В ходе исследований *in vitro* тиазиды продемонстрировали избирательное влияние на остеобластоподобные клеточные линии, способность стиму-

лировать выработку остеокальцина в остеобластах человека и повышать чувствительность котранспортеров хлорида натрия в остеобластоподобных клетках [14-19].

Было проведено два рандомизированных исследования эффективности цитрата калия при снижении минеральной плотности костной ткани. В одном из них участвовало 160 женщин в постменопаузе, имеющие остеопению. Во втором – 276 здоровых женщин в постменопаузе. В обоих исследованиях курс терапии составил 1 год. У женщин в первом исследовании после окончания терапии отмечено значительное увеличение минеральной плотности костной ткани, что авторы связывают с возможным стимулирующим влиянием цитрата на остеобласты [20]. Между тем у женщин, включенных во второе, более позднее исследование, применение цитрата калия совершенно не изменило состояние костного скелета [21].

Также интересные данные были получены в исследовании, посвященном определению роли цитрата калия в стабилизации плотности костной ткани у пациентов с оксалатным нефролитиазом. Курс терапии составил 5 лет. Через 2 года непрерывного приема цитрата калия минеральная плотность костной ткани увеличилась в среднем на 3,1%. Отмечено ощелачивание мочи, при этом почечная экскреция кальция не претерпела достоверных изменений [22].

Для изучения эффекта комбинированной терапии тиазидными диуретиками и цитратом калия тем же автором было проведено проспективное исследование, включающее 28 пациентов с гиперкальциемией [23]. После окончания семилетнего курса терапии индапамидом и цитратом калия было отмечено увеличение минеральной плотности костной ткани в области L2-L4 позвоночника в среднем на 7,1%, а в шейке бедра – в среднем на 4,1% по сравнению с предшествующим уровнем. Выявлено увеличение значений T-критерия на

5,7% и 4,6% соответственно. Также в процессе лечения отмечено снижение почечной экскреции кальция на фоне увеличения pH мочи и содержание в ней цитрата. Суточная экскреция оксалата кальция с мочой снизилась на 46%, а частота рецидивов камнеобразования уменьшилась с 2,94 до 0,05 в год [23].

Можно считать, что остеотропный эффект комбинированной терапии, включающей тиазидный диуретик и цитрат, доказан вполне удовлетворительно, как экспериментально, так и клинически. Но эффект этот очень слаб – на грани целесообразности клинического применения. Чтобы его уловить, требуются многолетние курсы терапии специально отобранных пациентов, и даже в этом случае изменения выражаются несколькими процентами. На наш взгляд, основным клиническим эффектом этой схемы терапии следует считать сокращение частоты рецидивов камнеобразования, а влияние на костный метаболизм – позитивно, но малозначимо.

БИСФОСФОНАТЫ

Бисфосфонаты – соли бисфосфоновых кислот – известны с середины XIX века. Химики, изучавшие новый тогда класс соединений фосфора, обратили внимание на способность пирофосфорной и бисфосфоновых кислот соединяться с малорастворимыми солями кальция и препятствовать их кристаллизации. Долгое время бисфосфонаты применялись для уменьшения жесткости воды, в первую очередь карбонатной. Пирофосфорная кислота имеет в своем составе структуру P-O-P (фосфор-кислород-фосфор). В бисфосфоновых кислотах кислород заменен на углерод (P-C-P). Две свободные валентности углерода подразумевают две боковые цепи, изменение структуры которых и определяет разнообразие физико-химических и фармакологических свойств бисфосфонатов. Одна из этих боковых цепей почти всегда

представляет собой гидроксильную группу. Она увеличивает связь молекулы препарата с основным минеральным компонентом кости – гидроксипатитом, причем связь эта очень прочная, а во многих случаях и необратимая. Это сродство бисфосфонатов к гидроксипатиту и определяет их основное фармакологическое действие – угнетение костной резорбции. Бисфосфонаты сохраняются в структуре ткани до тех пор, пока не происходит смена старой кости на новую – это 10 лет и более. Также существуют данные о стимулирующем влиянии препаратов этой группы на остеобласты и об их цитотоксическом эффекте в отношении остеокластов [8, 24].

Самый первый бисфосфонат, зарегистрированный в качестве лекарственного препарата – этидронат применяется уже около 30 лет [25] и по настоящее время фигурирует в рекомендациях ведущих отечественных урологических клиник для профилактики рецидива оксалатного нефролитиаза [10, 26, 27]. Для замедления рецидивов камнеобразования при первичном оксалозе, кроме оксида магния и пиридоксина, рекомендуется этидроновая кислота курсами по 10-12 суток в месяц [28].

Эффективность этидроната для подавления гиперкальциемии подтвердили Heilberga IP. et al., которые, наряду с уменьшением почечной экскреции кальция, отметили значительный рост минеральной плотности костной ткани уже после первого года лечения [29].

Однако, несмотря на авторитет вышеупомянутых авторов, применение бисфосфонатов в роли ингибиторов кристаллообразования на сегодняшний день представляется не столь однозначным.

Сомнения в целесообразности использования бисфосфонатов для метафилактики нефролитиаза в качестве ингибиторов кристаллообразования были высказаны еще на заре их применения в клинической практике [25]. В фундаментальной работе Fleisch H., посвященной медицинскому применению бисфосфонатов,

отмечено, что этидронат не может быть рекомендован для метафилактики нефролитиаза, так как его доза, минимально необходимая для торможения кристаллизации оксалата в растворе, настолько велика, что ее прием нарушает минерализацию костной ткани. Антирезорбтивная активность этидроната выражена сравнительно слабо. Например, антирезорбтивная активность часто назначаемого в эндокринологической практике алендроната более чем в 100 раз выше. А активность золендроната, применяемого онкологами для лечения метастатических поражений костей, превосходит активность этидроната минимум в 10000 раз. В той же работе указывается теоретическая возможность применения бисфосфонатов для метафилактики нефролитиаза с учетом их антирезорбтивного влияния на костную ткань. При этом, по мнению автора монографии, эффект прямого ингибирования кристаллообразования в растворе будет столь незначителен, что его нет нужды и учитывать [24].

О возможности клинического применения бисфосфонатов в качестве ингибиторов костной резорбции не только для лечения метаболических остеопатий, но и как один из подходов к метафилактике нефролитиаза стали говорить еще в конце 90-х годов [30, 31].

Интересное экспериментальное исследование выполнено в 2004 году в университете Нагоя (Япония). Изучалось влияние бисфосфонатов (алендроната и инкадроната) на особую культуру клеток почки собаки MDCK (Madin-Darby canine kidney), способную *in vitro* образовывать микролиты фосфата кальция, то есть на экспериментальную модель фосфатного нефролитиаза. В результате удалось доказать, что алендронат, в отличие от фармакологически сходного с ним инкадроната, способен ингибировать образование кристаллов фосфата кальция в культуре почечной ткани [32]. Здесь продемонстрирован эффект прямого торможения кристаллообразования, кото-

рый в большей степени оказался присущ алендронату по сравнению с инкадронатом, то есть второстепенный эффект. К основному антирезорбтивному действию этих лекарственных средств результаты исследования никакого отношения не имеют. Алендронат может оказаться предпочтительнее инкадроната, но только если у них окажется одинаковая способность подавлять костную резорбцию и соизмеримый профиль безопасности.

В 2008 году опубликованы результаты другого экспериментального исследования влияния бисфосфонатов на формирование оксалатных камней. Исследование проводилось на крысах, которым в мочевой пузырь были введены цинковые диски определенной массы. 36 самцов крыс были разделены на 3 равные группы. В мочевой пузырь животных помещали цинковый диск весом 40 мг. Первая группа животных была оставлена без фармакотерапии (группа контроля). Животным второй и третьей групп для подавления камнеобразования производилось еженедельное внутрибрюшинное введение алендроната (20 мг/кг) и золендроновой кислоты (7,5 мкг/кг) соответственно. Через 8 недель оценивалась прибавка массы удаленных дисков: в первой группе она составила 164%, во второй – 90% и в третьей – 71%. Однако статистически значимых различий между препаратами выявить не удалось [33]. На наш взгляд, модель эксперимента выбрана не вполне корректно. Во-первых, обызвествление инородного тела мочевого пузыря – это не мочекаменная болезнь и не ее эквивалент, а во-вторых, обызвествление инородного тела мочевого пузыря в данном случае замедляется в результате прямого торможения кристаллообразования в растворе, а не вследствие уменьшения костной резорбции. По этой причине и показали одинаковые результаты два препарата с более чем 1000-кратной разницей по антирезорбтивной активности.

Arrabal MM. et al. провели ретроспективный анализ эффективности алендроната при лечении

мочекаменной болезни с сопутствующей остеодистрофией. Препарат назначался по стандартной схеме – 70 мг 1 раз в неделю в режиме монотерапии или в сочетании с тиазидными диуретиками. В 100% наблюдений отмечено положительное влияние проводимого лечения на костную систему. У 74% больных констатировано снижение частоты рецидивов камнеобразования, у 26% – вообще не отмечено рецидивов нефролитиаза. Следует отметить, что практически ни одна существующая схема метафилактики нефролитиаза, не зависимо от его формы, такой эффективностью не обладает. Однако если учесть количество обследованных авторами больных – всего 25 человек, говорить о высоком уровне доказательности не приходится [34].

В 2010 году Bianchi G. et al. оценивали влияние бисфосфонатов (в частности, алендроната) на гиперкальциемию и минеральную плотность костной ткани. Через 4 недели терапии у пациентов с гиперкальциемией отмечено уменьшение почечной экскреции кальция, а через год приема алендроната у всех испытуемых зарегистрировано увеличение минеральной плотности костной ткани, в том числе и в контрольной группе, состоящей из 10 соматически здоровых добровольцев. Однако

прирост костной плотности был достоверно выше в группе пациентов с гиперкальциемией [35].

Одно из самых последних исследований, проведенное в апреле 2013 года Arrabal-Polo MA. et al., также подтверждает высокую эффективность комбинированной терапии алендронатом и тиазидом при сочетании нефролитиаза и остеодистрофии [36].

Проведенные в НИИ урологии исследования свидетельствуют о высокой эффективности бисфосфонатов в лечении фосфатурии и рецидивирующего фосфатного нефролитиаза. Семинедельный курс алендроната (70 мг 1 раз в неделю) привел к снижению почечной экскреции фосфата у этих пациентов на 7,1-13,4 ммоль/сут. в зависимости от предшествующего уровня фосфатурии [37-39].

Терапия рецидивирующего нефролитиаза и сопутствующей остеодистрофии бисфосфонатами представляется более эффективной по сравнению с цитратами, назначенными как в режиме монотерапии, так и в сочетании с тиазидами. Возможна комбинация бисфосфонатов и тиазидов, однако сочетание это не в полной мере изучено. Теоретически возможно допустить, что здесь будет иметь место не сложение, а потенцирование эффектов этих препаратов. Если это окажется дейст-

вительностью, комбинированная терапия, включающая бисфосфонат и тиазид, может оказаться наиболее эффективным подходом к лечению оксалатного и фосфатного нефролитиаза, осложненного остеодистрофией.

Таким образом, проблема поражения костной системы у больных с рецидивирующим нефролитиазом представляется недостаточно изученной и дискуссионной. Несмотря на значительное количество проанализированных источников, остается открытым ряд вопросов. В частности, неясными остаются механизмы, лежащие в основе нарушения минерализации кости при мочекаменной болезни, так как сывороточные уровни кальция, фосфата и витамина D при этом остаются нормальными; также не вполне понятны причины образования уратных конкрементов при нормальном содержании в моче мочевой кислоты. И, наконец, весьма слабо разработаны вопросы медикаментозного лечения пациентов, страдающих ренальной остеодистрофией на фоне нефролитиаза. В данной клинической ситуации затруднен обоснованный выбор даже фармакологической группы, не говоря уже о конкретном препарате. По большей части это связано с отсутствием сравнительных исследований. ■

Резюме:

В статье проанализированы сведения из мировой литературы по лечению метаболических поражений костного скелета на фоне рецидивирующего нефролитиаза, проблема метафилактики нефролитиаза с позиции влияния на костный метаболизм. В современной медицине для лечебного воздействия применяются препараты нескольких фармакологических групп. Рассмотрены основные группы лекарственных препаратов, применяемых с этой целью: витамин D и его активные метаболиты, цитраты и тиазиды, бисфосфонаты.

Применение витамина D, а также его активных метаболитов – альфакальцидола и рокальтрола, в данной клинической ситуации сомнительно, главным образом из-за отсутствия данных о влиянии этих препаратов на риск рецидивирования нефролитиаза. Кроме того, имеются указания на негативное влияние этих препаратов на состояние сердечно-сосудистой системы.

Комбинированная схема, включающая тиазидный диуретик и соль лимонной кислоты, обладает доказанным, но очень слабым и отсроченным эффектом, не всегда приемлемым для клинического применения.

Терапия рецидивирующего нефролитиаза и сопутствующей остеодистрофии бисфосфонатами продемонстрировали сравнительно высокую эффективность на фоне приемлемого уровня безопасности. Они могут рассматриваться как препараты выбора для лечения ренальной остеодистрофии на фоне нефролитиаза. Также терапия бисфосфонатами представляется более эффективной по сравнению с цитратами, назначенными как в режиме монотерапии, так и в сочетании с тиазидными диуретиками.

Обсуждается возможность комбинированного применения бисфосфонатов и тиазидных диуретиков, однако сведений об эффективности и безопасности такого подхода пока недостаточно.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, метаболические остеопатии, лечение, бифосфонаты.

Key words: nephrolithiasis, metabolic osteopathy, treatment, bisphosphonates.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heilberga IP, Schor N. Renal stone disease: Causes, evaluation and medical treatment. // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006. Vol. 50, N. 8. P. 823-831.
2. Knoll T. Epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology of urolithiasis // *Eur Urol.* 2010. Vol. 9. P. 802-806.
3. Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В., Епишов В.А., Калинин Д.Н. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2012. N 3. С. 19-24.
4. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. // *BMJ.* 2010. Vol. 341. P. 3691.
5. Дедов И.И., Марова Е.И., Рожинская Л.Я.. Остеопороз. Патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения. Методическое пособие для врачей. М., 1999. 63 с.
6. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М., Медицинское информационное агентство, 2002, 410 с.
7. Нефрология. Руководство для врачей. Под редакцией Тареевой И.Е. М., Медицина, 2000, 688 с.
8. Руководство по остеопорозу. [Под ред. Л.И. Беневоленской]. М., БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003. 532 с.
9. Нефрология. Под редакцией Е.М. Шилова. М., ГЭОТАР-Медиа. 2007. 683 с.
10. Урология. Национальное руководство. [Под ред. Н.А. Лопаткина]. М., ГЭОТАР-Медиа, 2009, 1021 с.
11. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск X 2009 год. [Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова]. Москва, ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2009, 890 с.
12. Lorenzo Sellares V, Torregrosa V. Changes in mineral metabolism in stage 3, 4, and 5 chronic kidney disease (not on dialysis). // *Nefrologia.* 2008. Vol. 28, Suppl. 1. P. 67-78.
13. Baggio B. Genetic and dietary factors in idiopathic calcium nephrolithiasis. What do we have, what do we need? // *J Nephrol.* 1999. Vol. 12. P. 371-374.
14. Справочник лекарственных средств формулярного комитета. [Под ред. П.А. Воробьева]. М., Ньюдиамед, 2006. 667 с.
15. Hofbauer J, Hobarth K, Szabo N. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis – a prospective randomized study. // *Br J Urol.* 1994. Vol. 73. P. 362-365.
16. Whalley NA, Meyers AM, Martins M. Long-term effects of potassium citrate therapy on the formation of new stones in groups of recurrent stone formers with hypocitraturia. // *Br J Urol.* 1996. Vol.78. P. 10-14.
17. Soygur T, Akbay A, Kupeli S. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and residual fragments after shockwave lithotripsy in lower caliceal calcium oxalate urolithiasis: a randomized controlled trial. // *J Endourol.* 2002. Vol. 16. P. 149-152
18. Rodgers A, Allie-Hamdulay S, Jackson G. Therapeutic action of citrate in urolithiasis explained by chemical speciation: increase in pH is the determinant factor. // *Nephrol Dial Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 361-369.
19. Kang DE, Maloney MM, Haleblan GE. Effect of medical management on recurrent stone formation following percutaneous nephrolithotomy. // *J Urol.* 2007. Vol. 177. P. 1785-1788
20. Sellmeyer DE, Schloetter M, Sebastian A. Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. // *J ClinEndocrinolMetab.* 2002. Vol. 87. P. 2008-2012.
21. Jehle S, Zanetti A, Muser J. Partial neutralization of the acidogenic Western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with osteopenia. // *J Am SocNephrol.* 2006. Vol. 17. P. 3213-3222.
22. Pak CY, Peterson RD, Poindexter J. Prevention of spinal bone loss by potassium citrate in cases of calcium urolithiasis. // *J Urol.* 2002. Vol. 168. N. 7. P. 31-34.
23. Pak CY, Heller HJ, Pearle MS. Prevention of stone formation and bone loss in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions. // *J Urol.* 2003. Vol. 169. P. 465-469.
24. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. London, The Parthenon Publishing Group, 1997. 212 p.
25. Heath D, Marx SJ. Нарушения обмена кальция. Москва. Медицина. 1985. 334 с.
26. Тиктинский О.Л., Александров В.П.. Мочекаменная болезнь. СПб, Питер, 2000, 379 с.
27. Рациональная фармакотерапия в урологии. [Под ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой]. М., Литтерра. 2006. 819 с.
28. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. [Под ред. Н.А. Мухина Н.А., Л.В. Козловской, Е.М. Шилова]. М., Литтерра. 2006. 895 с.
29. Heilberga IP, Martinia LA, Teixeira SH, Szejnfeldb VL, Carvalho AB, Lobão R, Draibe SA. Effect of Etidronate Treatment on Bone Mass of Male Nephrolithiasis Patients with Idiopathic Hypercalciuria and Osteopenia. // *Nephron.* 1998. Vol. 79. P. 430-437.
30. Weisinger JR, Alonzo E, Machado C, Carlini R, Martinis R, Paz-Martínez V, Bellorín-Font E. Role of bones in the physiopathology of idiopathic hypercalciuria: effect of amino-bisphosphonate alendronate. // *Medicina (B Aires).* 1997. Vol. 57. P. 45-48.
31. Bushinsky DA, Neumann KJ, Asplin J. Alendronate decreases urine calcium and supersaturation in genetic hypercalciuric rats. // *Kidney Int.* 1999. Vol. 55. P. 234-243.
32. Senzaki H, Yasui T, Okada A, Ito Y., Tozawa K, Kohri K. Alendronate inhibits urinary calcium microlith formation in a three-dimensional culture model. // *Urol Res.* 2004. Vol. 32. N. 7. P. 223-8.
33. Basok EK, Basaran A, Atsu N, Yildirim A, Tokuc R. Are new-generation bisphosphonates effective for the inhibition of calcium oxalate stone formation in a rat model? // *Urol Int.* 2008. Vol. 81. P. 325-329.
34. Arrabal Martín M, Díaz de la Guardia FV, Jiménez Pacheco A, López León V, Arrabal Polo MA, Zuluaga Gómez A. The treatment of renal lithiasis with bisphosphonates. // *Arch Esp Urol.* 2007. Vol. 60. N. 9. P. 745-754.
35. Bianchi G, Giusti A, Pioli G, Barone A, Palummeri E, Girasole G. Bisphosphonates in the management of idiopathic hypercalciuria associated with osteoporosis: a new trick from an old drug. // *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2010. Vol. 2. N. 1. P. 29-35.
36. Arrabal-Polo MA, Arias-Santiago S, de Haro-Muñoz T, Lopez-Ruiz A, Orgaz-Molina J, Gonzalez-Torres S, Zuluaga-Gomez A, Arrabal-Martin M. Effects of aminobisphosphonates and thiazides in patients with osteopenia/osteoporosis, hypercalciuria, and recurring renal calcium lithiasis. // *Urology.* 2013. Vol. 81. N. 4. P. 731-737.
37. Яровой С.К. Ретроспективный анализ применения алендроната у больных рецидивирующим фосфатным нефролитиазом. // *Остеопороз и остеопатии.* 2009. N. 2009. №1. С.38-42.
38. Яровой С.К., Максудов Р.Р., Александров Н.С. Эффективность бифосфонатов (алендроната) при фосфатном нефролитиазе. // Информационные материалы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии 2012». Москва. 9-10 февраля 2012 года. С.138-139.
39. Яровой С.К., Сивков А.В. Почечная остеодистрофия на фоне рецидивирующего нефролитиаза: выбор лекарственной терапии. // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2010. №1. С.65-68.