

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ БОНВИВЫ: ОБЗОР ЗА ВОСЕМЬ ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ

Ж. Е. БЕЛАЯ, Л. Я. РОЖИНСКАЯ

ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ

Настоящий обзор литературы в основном посвящен анализу накопленных данных по эффективности, переносимости и безопасности ибандроната (Бонвива), полученных из рандомизированных контролируемых исследований, мета-анализов, наблюдательных исследований, систематических обзоров и клинических наблюдений. Отдельное внимание уделяется суррогатным критериям эффективности лечения, как используемым в рутинной клинической практике, так и новым высокотехнологическим методам, позволяющим оценить различные параметры костной прочности, в исследовательских центрах. Помимо зарегистрированного показания – постменопаузальный остеопороз, обзор затрагивает результаты исследовательских работ по применению ибандроната для профилактики постменопаузального остеопороза, лечения остеопороза у мужчин, лечения и профилактики глюкокортикоидного остеопороза, и других форм вторичного остеопороза, в частности, у пациентов после пересадки внутренних органов.

В статье детально обсуждаются актуальные вопросы безопасности фармакологической терапии остеопороза.

Ключевые слова: ибандронат, постменопаузальный остеопороз, бисфосфонат



Остеопороз — распространенное, инвалидизирующее заболевание [1]. Вероятность любого низкотравматичного перелома превышает 40% среди женщин старше 50 лет [2]. Риск испытать перелом бедренной кости в течение жизни больше, чем комбинированный риск развития рака молочной железы, эндометрия и рака яичников. В течение первого года после перелома проксимального отдела бедра до 80% пациентов не в состоянии жить самостоятельно без посторонней помощи, повышая нагрузку на родственников и органы социальной опеки. Переломы позвонков также связаны со значимыми осложнениями, включая острую и хроническую боль в спине, потерю роста, кифоз, что, в свою очередь, приводит к нарушению работы внутренних органов, снижению самооценки и депрессии [3]. В целом любой перелом крупной кости в разы повышает риск летальности и может стать причиной инвалидизации [2, 3]. Нередко остеопороз остается не диагностированным до того, как низкотравматичный перелом случился. В этом случае диагноз выставляется клинически не зависимо от показателя денситометрии. Однако лучше начинать лечение до развития перелома, выделив популяцию с высоким риском, используя калькулятор индивидуальной вероятности перелома — FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>), как более чувствительный метод прогнозирования, и/или рентгеновскую двухэнергетическую абсорбциометрию. [4].

Возможность предупредить переломы путем фармакологического вмешательства — одно из важнейших достижений медицины.

Предупреждение низкотравматичных переломов позволяет улучшить качество жизни колоссальной когорты пожилых пациентов и продлить их независимость.

История открытия бисфосфонатов.

Работы Fleish H, et.al. с неорганическим пирофосфатом в 60-х годах 20 века легли в основу создания эффективного лечения остеопороза — бисфосфонатов (БФ). Ученые заметили, что даже небольшое количество пирофосфата ингибировало выпадение кальция в осадок из биологических жидкостей (мочи и сыворотки крови) [5]. Пирофосфат хорошо связывался с гидроксиапатитом *in vitro* [6], способствуя росту кристаллов и их более медленному разрушению по сравнению с обычными кристаллами гидроксиапатита [7].

Несколько позже был разработан метод, позволивший измерить содержание неорганического пирофосфата у человека. Оказалось, что неорганический пирофосфат в норме присутствует в плазме в средней концентрации $3,5 \pm 0,11$ мкмоль/л с референтным интервалом 1,19—5,65 мкмоль/л [8]. Содержание неорганического пирофосфата не отличалось у мужчин и женщин и было лишь немного ниже у пожилых людей по сравнению с молодыми. Его уровень также

не отличался у пациентов с несовершенным остеогенезом, остеопетрозом, остеопорозом и первичным гиперпаратиреозом. Однако содержание неорганического пирофосфата было всегда повышено у пациентов с гипофосфатазией. Именно тогда было предложено объяснение тяжелых дефектов минерализации у этих больных. Из-за генетического дефекта щелочной фосфатазы пирофосфат не разрушался и препятствовал отложению кальция в гидроксиапатите [8].

Таким образом, перед создателями современных бисфосфонатов (БФ) стояло две основные задачи. С одной стороны, потенциальный препарат не должен был разрушаться щелочной фосфатазой, с другой стороны, нужно было не допустить нарушений минерализации. Замена атома кислорода на атом углерода и создание стабильной фосфорно-углеродной связи позволило решить первую проблему и создать молекулу, которая не метаболизируется в организме человека (рис. 1). Отсутствие метаболитов, в свою очередь, обеспечивает лучшую безопасность препаратов. Добавление нитрогенсодержащего радикала в современных БФ дало возможность решить вторую проблему, эти препараты не нарушают минерализацию.

В течение многих лет нитрогенсодержащие БФ доказали свою эффективность для предупреждения низкотравматичных переломов у пациентов с постменопаузальным остеопорозом (ПМО) [9—11]. В настоящее время БФ по-прежнему, остаются препаратами первого выбора для лечения остеопороза [12—15]. Несколько обзоров было посвящено БФ в русскоязычной литературе [13—20]. Подробно обсуждались возможности анаболической терапии остеопороза аналогом паратгормона — терипаратидом, который длительное время не был доступен в РФ [21] и сравнительно новым перспективам в лечении постменопаузального остеопороза (ПМО) — таргетной терапии [22].

Настоящий обзор литературы в основном посвящен анализу доказательной базы применения ибандроновой кислоты (Бонвивы) (рис. 2.) для лечения остеопороза: эффективности, переносимости и безопасности препарата.

Эффективность ибандроната для предупреждения низкотравматичных переломов

Наиболее высокой доказательной базой обладают рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования (РКИ). Однако уже после появления первого высокоэффективного БФ — алендроната — для лечения остеопороза этические вопросы проведения плацебо-контролируемых РКИ с конечной точкой перелом встают все более остро [23, 24]. Ограничения по тяжести остеопороза среди пациентов, включенных в плацебо-контролируемые РКИ, также сужают результаты этих исследований до рамок включенной популяции, что не всегда соответствует реальной практике. Поэтому для максимального понимания

эффективности и переносимости ибандроновой кислоты мы анализируем как данные плацебо-контролируемого РКИ, так и РКИ без плацебо контроля, а также результаты исследований в реальной клинической практике. Основные данные по РКИ ибандроната в различных режимах дозирования сведены в табл. 1.

Доказательства эффективности ибандроната по данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Основное исследование, изучающее эффективность ибандроновой кислоты для предупреждения переломов позвоночника, носит название BONE (oral ibandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe) [10]. В исследовании BONE пациенты были рандомизированы на 3 группы: ибандронат 2,5 мг ежедневно; интермиттирующее введение ибандроната (20 мг ежедневно 12 дней каждые 3 месяца) или плацебо в течение трех лет. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, сведена в табл. 1. В целом оба режима приема ибандроната продемонстрировали высокую эффективность для предупреждения новых переломов позвоночника: снижение относительного риска на 62% $p=0.0001$ при ежедневном приеме препарата за 3 года; снижение относительного риска на 56% за 2 года ($p=0.0017$) и на 50% за 3 года терапии ($p=0.0006$) при интермиттирующем введении [10]. Ибандронат продемонстрировал одинаково высокую эффективность для предупреждения переломов позвоночника средней тяжести и тяжелых переломов на 59% за первый, второй и третий год терапии [25].

Эффективность ибандроната для предупреждения внепозвоночных переломов была продемонстрирована в субпопуляции пациентов с высоким риском. Среди пациентов с Т-критерием в шейке бедра $< -3,0$ СО было получено снижение относительного риска внепозвоночных переломов на 69% $p=0.013$. Кроме того, в субпопуляции пациентов с Т-критерием в шейке бедра $< -2,5$ СО и клинически явным переломом в анамнезе в течение ближайших 5 лет снижение относительного риска внепозвоночных переломов составило 60% $p=0.037$ [26].

Необходимо понимать, что для демонстрации эффективности препарата для предупреждения переломов бедра исследование должно иметь достаточную статистическую мощность (как правило, около 7000 человек с рандомизацией 1:1) и/или группа плацебо должна быть подвержена этому перелому (старшая возрастная популяция (после 70-75 лет), остеопороз в шейке бедра). В исследовании BONE [10] группа плацебо была сравнительно маленькой (935 человек), с невыраженным снижением МПК (остеопении) в шейке бедра и 2/3 больных получали лечение. Таким образом, исследование не обладало достаточной мощностью для демонстрации эффективности для предупреждения переломов бедра. Однако на этом основании нельзя сделать вывод о неэффективности препарата для предупреждения этих переломов.

Справедливо было бы отметить, что эффективность алендроната, ризедроната и стронция ранелата для предупреждения переломов бедра были продемонстрированы в субпопуляциях пациентов с высоким риском [27—30]. В эти исследования было включено больше возрастных пациентов с тяжелым остеопорозом.

Только более поздние исследования золедроновой кислоты и деносумаба, потребовавших вовлечения более 7000 пациентов и слепым распределением группы лечения и контроля 1:1 позволило продемонстрировать эффективность для предупреждения перелома бедра при первичном анализе [11, 31].

Тем не менее, два независимых мета-анализа показали эффективность ибандроната для предупреждения внепозвоночных переломов, в том числе переломов бедра, при условии использования достаточной дозы препарата [32, 33]. Определенные сложности были связаны с недостаточным количеством пациентов группы плацебо, так как подавляющее большинство исследований ибандроната, особенно те, в которые были включены пациенты с более высоким риском

переломов, не были плацебо-контролируемыми. Обычно, сравнивалась эффективность одной дозы ибандроната по отношению к другой дозе того же препарата по основному суррогатному критерию — приросту МПК [34—36]. При этом обе дозы могли быть эффективными и вновь разработанная доза, как правило, была даже более эффективной в отношении увеличения МПК [35—37]. Вместе с тем, в некоторых исследованиях доза ибандроната была недостаточной для получения терапевтического эффекта — предупреждения низкотравматичных переломов [38]. В мета-анализ включались индивидуальные данные пациентов, которые объединялись в группы в зависимости от годовой кумулятивной дозы ибандроната. Средняя всасываемость в ЖКТ ибандроната при приеме per os принималась за 0,6% [39] и 100% для внутривенной формы (годовая кумулятивная доза = одна доза $\times$ кол-во доз в год $\times$ среднюю абсорбцию дозы). Ибандронат в зарегистрированных дозировках (150 мг 1 раз в месяц для перорального приема и 2 мг или 3 мг внутривенно 1 раз в 2 или 3 месяца) достоверно снижал риск переломов в целом (снижение относительного риска (COP) на 28,8% 95% ДИ (0,55-0,92) $p=0,01$), включая переломы позвоночника и все внепозвоночные переломы ($-29,9\%$ 95% ДИ 0,5—0,99% $p=0,041$) и наиболее клинически значимые внепозвоночные переломы ($-34,4\%$ 95% ДИ 0,45-0,96 $p=0,032$) [31]. Впервые было проведено сравнение между зарегистрированными дозами ибандроната (150мг 1 раз в месяц и 3 мг 1 раз в 3 месяца) и ежедневной дозой ибандроната 2,5 мг, ранее доказавшей свою эффективность для предупреждения переломов позвоночника. Дозировки, используемые в клинической практике, оказались даже более эффективными для предупреждения внепозвоночных переломов (-38% 95% ДИ 0,4—0,97% $p=0,038$) по сравнению с ежедневным приемом ибандроната в дозе 2,5 мг [32].

Доказательства эффективности ибандроната по суррогатным показателям

Суррогатные маркеры эффективности препаратов для лечения остеопороза, такие как показатели маркеров костного обмена и особенно рентгеновская денситометрия, широко используются в рутинной клинической практике. Согласно мета-анализу контролируемых исследований существует статистически значимая линейная зависимость между изменениями МПК в позвонках и бедре и снижением относительного риска низкотравматичных переломов [40]. Исследование эффективности алендроната (FIT) также показало, что пациенты с увеличением МПК на 3% и более имеют наименьший риск переломов позвоночника по сравнению с теми больными, у которых МПК не изменилась или уменьшилась [41].

Европейское Медицинское Агентство (EMA) в Европе и Американское FDA (US Food and Drug Administration) рекомендуют использовать суррогатные критерии эффективности новых дозировок и режимов введения препаратов в тех случаях, когда оригинальный препарат уже продемонстрировал противопереломную эффективность [42]. Кроме того, для регистрации дополнительных показаний, таких как остеопороз, у мужчин, глюкокортикоидный остеопороз, профилактика остеопороза у препарата с доказанной эффективностью для лечения постменопаузального остеопороза прирост МПК, как правило, является достаточным основанием [42].

Именно по результатам сравнения ежедневной и еженедельной дозировок алендроната и ризедроната с первичной суррогатной точкой изменение МПК и вторичной точкой — изменение маркеров костного обмена были зарегистрированы новые дозировки: алендронат 70 мг 1 раз в неделю и ризедронат 35 мг 1 раз в неделю [41, 42]. Ибандроновая кислота в дозе 150 мг ежемесячно и 3 мг внутривенно 1 раз в три месяца были одобрены на основании исследований, проведенных по такому же дизайну (табл. 1) [34—37]. При этом повышение МПК в ходе интермиттирующего режима введения ибандроната (150 мг 1 раз в месяц и 3 мг 1 раз в три месяца) было статистически значимо больше по сравнению с уже доказанной эффективной дозировкой 2,5 мг ежедневно, как в течение первого года, так и второго года лечения [34—37].

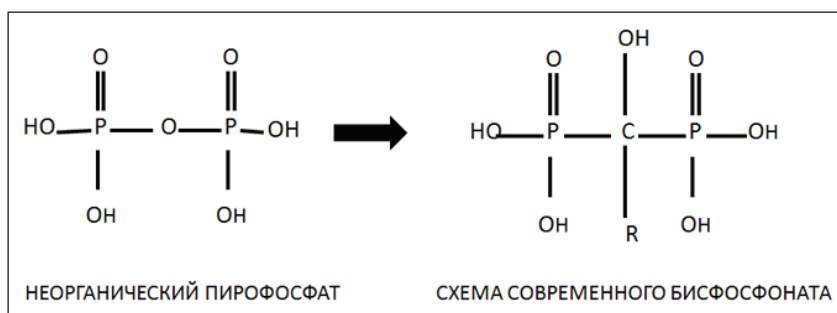


Рис. 1.

Химическая формула неорганического пирофосфата и его трансформация в простейший современный бисфосфонат.

Неорганический пирофосфат в норме присутствует в организме здорового человека. Изучение его свойств положило начало созданию современных бисфосфонатов, которые являются его структурными аналогами. Замена центрального атома кислорода на атом углерода позволила создать соединения, которое не метаболизируется в организме человека и свободно проникает в костную ткань. R-радикал строение которого отличается у всех современных бисфосфонатов. Однако в составе этого радикала все нитрогенсодержащие бисфосфонаты содержат атом азота

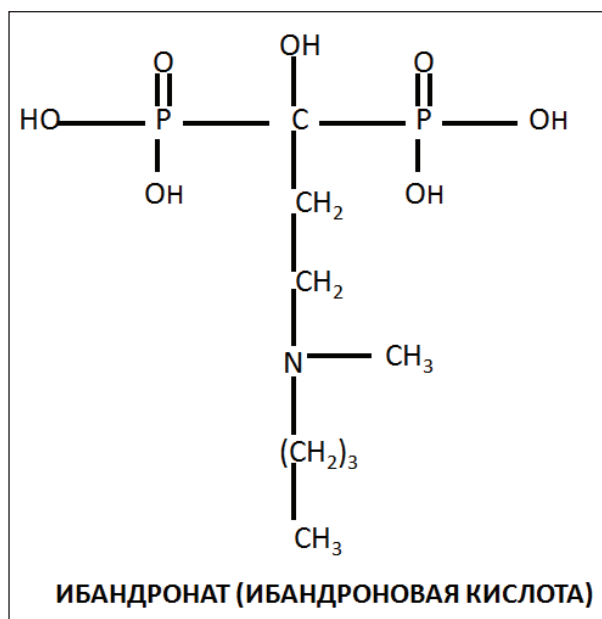


Рис. 2.

Химическая формула ибандроната (Бонвива)

Структурные модификации в нитрогенсодержащем радикале ибандроновой кислоты позволяют более редко дозировать ибандронат по сравнению с другими бисфосфонатами при сопоставимой или даже лучшей терапевтической эффективности, без нарушений минерализации костной ткани

Снижение маркеров костного обмена является признанным показателем противопереломной эффективности. В целом, снижение маркеров костного разрушения на 70% и снижение маркеров костного формирования на 50% снижает риск внепозвоночных переломов на 40% [40]. Снижение маркеров костного обмена на 30% достаточно для того, чтобы снизить риск переломов позвонков. Однако снижение маркеров костного обмена должно быть не менее 50% для достижения эффекта на кортикальную кость и снижения риска внепозвоночных переломов. Ибандронат в дозе 150 мг ежемесячно внутрь или 3 мг 1 раз внутривенно в квартал оказались более эффективными для подавления маркера костного разрушения (С-концевой телопептид коллагена первого типа-СТх) по сравнению с ежедневным приемом 2,5 мг, что сохранялось в течение двух лет терапии [34—37] и в пролонгированных до 5 лет исследованиях

[45, 46] (табл. 1). Кроме того, пропорция пациентов, у которых удалось добиться снижения сывороточного СТх более 50%, была достоверно выше среди пациентов с ежемесячным дозированием по сравнению с ежедневной таблеткой после 2-х лет лечения, и это сочеталось с лучшей противопереломной эффективностью ($p=0,002$) [47]. При внутривенном введении ибандроната подавление маркера костного разрушения более, чем на 50% происходит уже в течение первых 3 дней после введения препарата [36, 37].

Новые технологии, позволяющие оценить плотность кости в трехмерном измерении, а также изучить другие параметры качества кости, связанные с риском переломов независимо от МПК, использовались для оценки эффективности ибандроната. Лечение таблетированной формой ибандроната для ежемесячного приема в течение 1 года продемонстрировало увеличение МПК (г/см^3) в позвонках, трабекулярных и субкортикальных отделах бедра, измеренное количественной компьютерной томографией аксиального и периферического скелета [48]. Более того, способность кости противостоять нагрузке значительно возрастает на фоне лечения ибандронатом при оценке данных периферической количественной компьютерной томографии, при расчете методом конечного элементарного анализа и структурного анализа бедра [49, 50].

Высокоразрешающая компьютерная томография продемонстрировала улучшение кортикальной МПК в большеберцовой кости у пациентов с остеопенией, леченных ибандронатом в дозе 150 мг 1 раз в месяц [51]. Наконец, исследование костных биопсий, у пациентов, получавших лечение ибандронатом и плацебо, продемонстрировало положительное влияние ибандроната на костную микроархитектонику как при применении микрокомпьютерной томографии [52, 53], так и по результатам гистоморфометрического анализа [54, 55]. Таким образом, лечение ибандронатом положительно влияет на все составляющие прочности кости, что само по себе можно считать серьезными доказательствами клинической эффективности.

Таким образом, используемые в рутинной клинической практике дозировки как минимум также эффективны, как и ибандроновая кислота для ежедневного приема. Сравнительная эффективность ибандроната 150 мг 1 раз в месяц и алендроната 70 мг 1 раз в неделю оценивалась в ходе многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования MOTION с участием 1760 женщин в постменопаузе с остеопорозом (Т-критерий $-2,5 \text{ CO} \text{ — } -5 \text{ CO}$) [56]. Оба препарата продемонстрировали хорошую эффективность со статистически значимым приростом МПК более 5% в позвонках и 3% в бедре за год терапии (табл. 1). Процент повышения МПК статистически значимо не различался между группами. Таким образом, при сопоставимой эффективности с алендронатом, ибандронат имеет меньшую кратность приема (1 раз в месяц в сравнении с 1 раз в неделю при использовании алендроната) и две формы введения: таблетированную и внутривенную, что, в свою очередь, дает больше гибкости в случае необходимости смены пути введения.

Повышение приверженности в клинической практике

Снижение риска переломов наблюдается только при приверженности к лечению $> 50\%$ и экспоненциально возрастает после этого значения [57]. Лучшая приверженность к ежемесячному режиму дозирования по сравнению с ежедневным и еженедельным приемом препарата подробно обсуждалась в ранее опубликованном обзоре [58]. Более новые исследования во Франции показали (37%) меньшую вероятность прекращения лечения ибандронатом по сравнению с еженедельным алендронатом и ризедронатом [59]. Похожее исследование было проведено на итальянской популяции.

Таблица 1.

Результаты основных рандомизированных исследований ибандроната

Исследование	Включенные пациенты	Рандомизация	Результат	Вывод
BONE [10]	2946 женщин в постменопаузе; средний возраст 69 (6) лет; 94% имели перелом 1 позвонка, 43% имели переломы 2 позвонков; L_1-L_4 Т-критерий $-2,8$ (0,9); Шейка бедра Т-критерий $-2,0$ (0,9); в целом бедро Т-критерий $-1,7$ (0,9)	977 пациенток получили ибандронат 2,5 мг ежедневно; 977 — ибандронат 20 мг в интермитирующем режиме; 975 — плацебо Все пациенты получили кальций 500 мг и витамин D 400 ME	Через 3 года терапии переломы позвонков: 4,7% (95%ДИ 3,2—6,2) в группе ежедневного приема; 4,9% (95% ДИ 3,4—6,4) у пациентов с интермитирующим приемом; 9,6% (95% ДИ 7,5—11,7) в группе плацебо Снижение относительного риска — 62% (95% ДИ 41-75) $p=0,0001$ Анализ в субпопуляции Среди пациентов Т-критерий в шейке бедра <-3 Снижение относительного риска на 69% внепозвоночные переломы ($p=0,012$) МПК +6,5% в позвонках; +3,4% TotalHip; +2,8% шейка бедра (Neck)	Ибандронат эффективен для предупреждения переломов, повышения МПК и хорошо переносится
MOBILE [34, 35]	1609 женщин в постменопаузе, 55—80 лет в среднем 66 лет; Т-критерий L_2-L_4 $-2,5$ — -5 , в среднем — 3,28 Т-критерий	402 пациента ежедневный ибандронат; 404 получали 50+50 мг ежемесячно; 402 — 100мг ежемесячно 401 150 мг ежемесячно 82% закончили исследование в течение 2-х лет Все пациенты получили кальций 500 мг и витамин D 400 ME	Прибавка МПК $V L_1-L_4 + 5,0\%$ для ежедневной дозировки; +5,3%; +5,6% для интермитирующих режимов; + 6,6% для ежемесячного ибандроната 150мг ($p<0,001$) по сравнению с ежедневным; Ибандронат 150 мг демонстрировал статистически лучшую прибавку МПК в TotalHip и шейке бедра (Neck) по сравнению с ежедневным приемом ($p<0,05$) Подавление маркера костного разрушения в среднем на 61,5%	Ежемесячный ибандронат как минимум также эффективен и безопасен, как и ежедневный прием препарата. (Ибандронат 150 мг 1 раз в месяц продемонстрировал лучшую прибавку МПК, чем ежедневный)
MOBILE LTE [45]	698 пациентов из MOBILE продолжили лечение 3 года	348 пациентов продолжили 100 мг ежемесячно; 350 пациентов продолжили 150 мг ежемесячно	МПК L_2-L_4 +8,2% в группе 100мг +8,4% в группе 150мг за 5 лет лечения МПК в целом бедро +3,0% в группе 100 мг +3,5% в группе 150 мг за 5 лет МПК Шейка бедра +2,5% в группе 100мг +3,5% в группе 150 мг за 5 лет	Ибандронат для ежемесячного приема эффективен и безопасен в течение 5 лет использования
DIVA [36,37]	1395 женщин в постменопаузе 55—80 лет, средний возраст 65 лет, с остеопорозом в поясничных позвонках, средний Т-критерий $-3,3$ в L_2-L_4 ; в целом в бедре Т-критерий в среднем — 1,9; 43% имели предшествующие переломы	470 пациенток получили 2,5 мг ежедневно в таблетке; 454 — 2 мг ибандроната в/в каждые 2 месяца; 471 — 3 мг ибандроната в/в каждые 3 месяца Все пациенты получили кальций 500 мг и витамин D 400 ME	МПК позвонков за 2 года терапии (L_2-L_4) +4,8% ежедневно; +6,3% в/в 2мг 1 раз в 2 месяца и +6,4% в/в 3 мг 1 раз в 3 месяца Внутривенное введение демонстрировало статистически значимо лучшую прибавку МПК в позвонках и бедре по сравнению с ежедневной таблеткой ($p<0,05$) Подавление маркеров костного разрушения около 60%	Ежеквартальный внутривенный ибандронат как минимум также эффективен и безопасен, как и ежедневный прием препарата. (Ибандронат 3мг 1 раз в 3 месяца продемонстрировал лучшую прибавку МПК, чем ежедневный)
DIVA LTE [46]	781 пациентки из принявших участие в DIVA продолжили лечение до 5 лет	381 пациентки получали ибандронат 2 мг 1 раз в 2 месяца и 400 пациентов получали 3 мг каждые 3 месяца	МПК L_2-L_4 +8,4% в группе 2 мг 1 раз в 2 месяца +8,1% в группе 3 мг 1 раз в 3 месяца за 5 лет лечения МПК в целом бедро +3,0% в группе 2 мг 1 раз в 2 мес +2,8% в группе 3мг 1 раз в 3 мес за 5 лет МПК Шейка бедра +3,4% в группе 2 мг 1 раз в 2 мес +3,0% в группе 3 мг 1 раз в 3 мес за 5 лет	Ибандронат для внутривенного введения 2 мг 1 раз в два месяца или 3мг 1 раз в три месяца эффективен и безопасен в течение 5 лет использования
MOTION [56]	1760 женщин в постменопаузе (55—84 лет), средний возраст 65 лет, с остеопорозом по денситометрии Т-критерий — $-2,5$ — $-5,0$; средний Т-критерий в позвонках $-3,2$; средний Т-критерий в целом в бедре $-1,7$; 32% имели переломы в анамнезе	873 пациентки получили алендронат 70 мг 1 раз в неделю; 887 — ибандронат 50 мг 1 раз в месяц Все пациенты получали витамин D 400 ME и кальций 500 мг ежедневно. Продолжительность лечения 12 месяцев	L_2-L_4 +5,8% алендронат; + 5,1% ибандронат В целом бедро + 3,0% алендронат +2,9% ибандронат Шейка бедра +2,3% алендронат +2,1% ибандронат Все различия были статистически не значимы	Ежемесячный ибандронат клинически также эффективен, как и еженедельный алендронат

Сравнивалась приверженность к лечению ежемесячным ибандроном с ежедневными БФ и ежедневным приемом стронция ранелата [60,61]. Пациенты, принимавшие еженедельный ризедронат, имели увеличенный риск прекратить лечение уже после первого назначения по сравнению с ибандроном (относительный риск 1,43% 95%ДИ 1,36—1,49); риск прекратить лечение был еще в два раза выше у больных, которым назначали стронций ранелат. Кроме того, риск недостаточного комплаенса при приеме ризедроната был в два раза, а стронция ранелата в три раза выше по сравнению с ежемесячным ибандроном. Очевидно, что пациенты предпочитают ежемесячный прием препарата другим режимам дозирования, что влияет на эффективность терапии, а, следовательно, и на фармакоэкономическую составляющую.

Наблюдательные исследования в оценке эффективности различных препаратов для лечения остеопороза

Так как тяжесть остеопороза и риск переломов значительно отличались среди пациентов, включенных в различные РКИ препаратов для лечения остеопороза, какие либо сравнения по абсолютному риску, снижению абсолютного риска и числу больных, которых нужно пролечить для предупреждения 1 низкотравматического перелома, совершенно не правомерны [62, 63]. Прямые сравнения результатов различных РКИ по снижению относительного риска также не вполне оправданы. Рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих два препарата с конечной точкой перелома не существует, однако некоторую информацию с определенными ограничениями можно получить из наблюдательных исследований в реальной клинической практике.

Учитывая высокую эффективность зарегистрированных препаратов для лечения остеопороза и одинаковый механизм действия нитрогенсодержащих БФ, нужны огромные клинические исследования, чтобы увидеть какое-либо различие в противопереломной эффективности этих препаратов. Некоторую информацию можно получить при анализе баз данных, полученных от страховых компаний. Базы данных отражают реальную клиническую практику, значительно расширяют спектр включенных пациентов, тяжесть остеопороза, обходя, таким образом, жесткие критерии включения и исключения РКИ [64]. Однако из-за отсутствия рандомизации наблюдательные исследования несут потенциальные смещения и ограничения, которые могут быть уменьшены при статистической обработке, но не полностью элиминированы. Одно из таких исследований — VIBE, построено на анализе двух баз данных США. Базы данных включали информацию по пациентам (более 64000 человек), которым в течение 12 месяцев было назначено лечение еженедельными (алендронат и ризедронат) и ежемесячным (ибандронат) БФ. Анализ проводился среди пациентов, которые лечились как минимум три месяца. Согласно этим базам данных любые клинически значимые переломы (0,82 (95%ДИ 0,66-1,0) $p=0,052$) и переломы тел позвонков (0,36 95% ДИ (0,18-0,75 $p=0,006$) были несколько реже среди пациентов, получавших ибандронат по сравнению с еженедельными БФ. Случаи внепозвоночных переломов и переломов бедра не отличались между еженедельными БФ и ежемесячным ибандроном [63].

Опыт применения Бонвивы при других формах остеопороза (кроме постменопаузального).

В Российской Федерации Бонвива зарегистрирована только для лечения постменопаузального остеопороза. Однако ибандроновая кислота исследовалась и при других типах остеопороза. В частности у пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом [66—68]. При внутривенном введении в дозе 2 мг каждые 3 месяца ибандронат позволил повысить МПК и продемонстрировал статистически значимо лучшую эффективность для предупреждения переломов тел позвонков по сравнению с альфакальцитолом у пациентов, получающих терапию глюкокортикоидами [66]. Повышение МПК кортикальной кости, измеренное периферической компьютерной томографией, было продемонстрировано у пациентов с системной красной волчанкой на фоне длительной терапии глюкокортикоидами в результате применения ибандроната 150 мг

1 раз в месяц [67]. Ибандроновая кислота 150 мг 1 раз в месяц была эффективна также для профилактики глюкокортикоидного остеопороза у пациентов с ревматическими заболеваниями ($n=40$; Ткритерий $>-2,0$) на фоне терапии глюкокортикоидами в дозе 5-15 мг в перерасчете на преднизолон. На фоне терапии ибандроном наблюдалась статистически значимая прибавка МПК +2,6% за 6 месяцев и + 3,2% за год лечения по сравнению с плацебо ($p<0,001$) и большее подавление маркеров костного разрушения [68].

Ежемесячный ибандронат испытывался у мужчин ($n=132$) с низкой МПК (Т критерий $\leq -2,0$ в шейке бедра) в ходе многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с рандомизацией 2:1. Ибандронат 150 мг 1 раз в месяц продемонстрировал статистически значимый прирост МПК во всех отделах скелета по сравнению с плацебо, достоверно снижал маркеры костного обмена и хорошо переносился пациентами мужского пола [69].

Ибандроновая кислота 150 мг была также эффективна у женщин с низкой МПК ($n=77$), в том числе тех, кто уже лечился БФ (33,8%). Статистически значимое повышение МПК наблюдалась как за первые 12 месяцев терапии, так и через 24 месяца лечения [70]. В США ежемесячная таблетка Бонвивы зарегистрирована для профилактики остеопороза.

Описаны редкие случаи применения ибандроната у детей с множественными низкотравматичными переломами и низкой МПК с хорошим эффектом на МПК (+17%, без новых переломов после назначения ибандроната; с продолжением роста до 19 лет) и хорошей переносимостью [71].

Наконец, ежемесячный ибандронат был выбран для исследования эффективности у тяжелой категории пациентов после пересадки внутренних органов [72—74]: среди мужчин после пересадки сердца ($n=35$ [72], женщин и мужчин после пересадки печени ($n=74$) [73]. В обоих исследованиях наблюдались статистически значимый прирост МПК, снижение маркеров костного обмена и хорошая переносимость ибандроната, несмотря на тяжелый соматический статус пациентов.

Отдельного внимания заслуживает исследование применения ибандроната у пациентов после пересадки почек. Так как БФ выводятся почками, категории пациентов с скомпрометированной функцией почек и после пересадки почки всегда вызывают настороженность. В исследовании приняли участие 129 пациентов после пересадки с ранней стабильной функцией пересаженной почки (≤ 28 дней после пересадки; СКФ ≥ 30 мл/мин. Все пациенты получали кальцитриол в дозе 0,25 мкг и кальций 1000мг в сутки и были рандомизированы на инфузии ибандроната 3 мг 1 раз в 3 месяца (продолжительность введения более 3-х минут) и плацебо. Пациенты также получали лечение цитостатиками и преднизолоном. На фоне терапии ибандроном наблюдался статистически значимый прирост МПК в целом в бедре +1,3% ($p=0,01$) и в лучевой кости +0,6% по сравнению с потерей -1,9% в плацебо ($p=0,039$). За период наблюдения лечение ибандроном продемонстрировало хорошую переносимость и высокую безопасность [74].

Безопасность и переносимость фармакологической терапии остеопороза.

На фоне возрастающей озабоченности безопасностью лечения остеопороза, оценке соотношения польза/риск от лечения уделяется все больше внимания. В 2012 году были введены ограничения на применение сразу двух препаратов, ранее широко используемых в лечении постменопаузального остеопороза: кальцитонина лососа и стронция ранелата. В настоящее время кальцитонин лососа не может быть рекомендован для длительного лечения остеопороза из-за низкой эффективности и повышения риска онкологических заболеваний. В 2013 году совокупный анализ примерно 7500 женщин в постменопаузе с остеопорозом, мужчин с остеопорозом и исследований при остеопорозе продемонстрировал увеличение нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы в группе пациентов, принимавших стронций ранелат [77]. В связи с этим Европейским Медицинским Агентством введены ограничения на применение

стронция ранелата при ИБС, цереброваскулярной болезни, патологией периферических артерий, плохо контролируемой гипертензией [77], а также сохранены ранее введенные ограничения для пациентов с тромбозами и тромбоземболиями, постоянной или временной иммобилизацией и у лиц старше 80 лет [75, 76, 78].

БФ применяются для лечения остеопороза с 1995 года и за это время продемонстрировали высокую эффективность в сочетании с безопасностью и хорошей переносимостью, как в РКИ, так и в реальной клинической практике.

Нежелательные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) иногда становятся причиной прекращения лечения пероральными БФ [79, 80]. В ряде случаев нежелательные явления можно объяснить несоблюдением инструкций применения БФ, сопутствующей патологией ЖКТ или просто страхом побочных эффектов [81, 82]. В клинических исследованиях ибандроната не было статистически значимых различий в частоте нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ между группой лечения и плацебо [10]. В клинической практике пациенты, которые прекратили прием БФ ежедневно или еженедельно из-за плохой переносимости в отношении верхних отделов ЖКТ, продемонстрировали лучшую приверженность при применении ежемесячного ибандроната [83, 84]. Возможно, уменьшение частоты введения (уменьшение частоты раздражения ЖКТ) снижает вероятность нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Наличие двух режимов введения ибандроновой кислоты имеет дополнительное преимущество и возможность перевода пациентов с одной формы на другую, в том числе в случае развития гастроинтестинальных нежелательных явлений.

Гриппоподобная реакция или ответ острой фазы чаще встречается при внутривенном применении БФ, после первой инфузии, но может наблюдаться и при приеме *per os*. Это явление обусловлено аккумуляцией изопентонил дифосфата внутри макрофага и последующей активации $\gamma\delta$ Т-клеток [85]. В реальной клинической практике при активном распросе пациентов, получавших инфузию золедроната ($n=127$) и ибандроната ($n=145$) частота нежелательных явлений была выше у пациентов, получавших золедронат, и проявления гриппоподобной реакции также были более выраженными на фоне применения золедроната по сравнению с внутривенным ибандронатом [86]. Однако для обоих препаратов частота гриппоподобной реакции была выше, чем в РКИ, но сохранялась тенденция к уменьшению проявлений и исчезновению реакции ответа острой фазы при каждом следующем введении препарата.

Кроме того, риск гипокальциемии должен учитываться при назначении БФ, пациенты должны потреблять достаточное количество кальция и витамина D.

Внутривенные БФ имеют некоторый минимальный риск нежелательного влияния на почки. В клинической практике необходимо обеспечивать достаточную гидратацию до введения препаратов внутривенно и исключать нефротоксичные медикаменты. Ибандронат и золедронат имеют хороший профиль безопасности у пациенток в постменопаузе в отношении скорости клубочковой фильтрации > 35 мл/мин [87]. Отсутствие РКИ, сравнивающих два препарата, затрудняет сравнение не только эффективности, но и безопасности [88]. В онкологической практике, при лечении пациентов с миеломной болезнью и применении больших доз БФ, ибандронат продемонстрировал лучшую безопасность в отношении почек по сравнению с золедронатом [89]. Именно ибандронат выбрали для исследования у пациентов после пересадки почки [74], и ограничение скорости клубочковой фильтрации у ибандроната составляет 30 мл/мин, а не 35 мл/мин, как у других БФ. Такой профиль безопасности в отношении почек можно объяснить особенностями фармакокинетики ибандроната. В отличие от золедроната и памидроната, ибандронат в большей степени связывается с белком (87%), что уменьшает одномоментное влияние свободно циркулирующего препарата на почки. Кроме того, период полужизни ибандроната в тканях намного короче, чем

у золедроната (24 дня по сравнению с 150—200 днями соответственно) [90]. Таким образом, при скомпрометированной функции почек, сопутствующих нефротоксических препаратах назначение ибандроната может иметь преимущество перед золедронатом. Среди препаратов для лечения остеопороза деносумаб не выводится почками и может применяться при любой функции почек [31]. Однако у пациентов со значительно сниженной скоростью клубочковой фильтрации всегда необходимо исключать остеопению на фоне дефицита D-гормона и динамическую костную болезнь, что может проявляться как синдром сниженной костной массы, но имеет другую этиологию и требует альтернативного лечения. Доза БФ в некоторых случаях может изменяться в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [88].

Безопасность ибандроната дополнительно изучалась в исследовании DIVINE (The Designed for iv Ibandronate reNal safety Evaluation). Это многоцентровое открытое исследование продемонстрировало высокую безопасность внутривенной инфузии, 3 мг ибандроната в течение 15—30 секунд по сравнению с 15-минутным введением препарата у женщин с скомпрометированной функцией почек [91]. Это же исследование показало, что введение ибандроната внутривенно в дозе 3 мг может проводиться амбулаторно, в том числе у пациентов с гипертензией и сахарным диабетом. Безопасность и переносимость ибандроната не зависит от возраста пациента [92].

Много дискуссий связано с редкими потенциальными нежелательными явлениями терапии БФ, такими как: остеонекроз челюсти, атипичные переломы бедра. Остеонекроз челюсти первоначально был описан как возможное осложнение радиотерапии в области головы и шеи по поводу онкологического заболевания [93]. Кроме того, похожая клиническая картина была описана у рабочих, подвергающихся влиянию метаболически активного белого фосфора [94]. В 2003—2004 годах появились описания клинических случаев, связывающих остеонекроз челюсти и терапию БФ [95, 96]. Filleul O, et al. объединили 2408 описанных клинических случаев остеонекроза челюсти в мире в систематическом обзоре. В подавляющем большинстве случаев (89%) остеонекроз челюсти развивался у пациентов с онкологической патологией. Только в 10% случаев больные лечились по поводу остеопороза. Среди внутривенных БФ (не уточняется этиология назначения, но наиболее вероятно в основном по поводу онкологических заболеваний $n=1434$) в 53% случаев пациенты получали золедронат, за которым следовала комбинация золедроната и памидроната — 27% и монотерапия памидронатом — 19%, а также редчайшие случаи внутривенного применения алендроната и ризедроната. Ни одного случая остеонекроза челюсти на фоне внутривенного ибандроната не было описано в этом обзоре. Среди пациентов, получавших таблетированные формы БФ ($n=261$) в 77% описывается алендронат, 19% — другие препараты или сочетания и только в 4% ибандронат [97]. Пусковым механизмом для развития остеонекроза чаще всего (67%) служила экстракция зуба [97]. Попытки объяснить природу этого явления по-прежнему остаются безрезультативными. Высказывалась идея избыточной супрессии костного обмена. Особую поддержку это направление получило, когда в РКИ при применении золедроната 4 мг и деносумаба 120 мг ежемесячно для лечения костных метастазов было выявлено 37 (1,3%) случаев остеонекроза челюсти среди пациентов, получавших золедронат и 52 (1,8%) случая остеонекроза челюсти у больных, получавших деносумаб — еще более мощный ингибитор костной резорбции [98]. Однако исследование маркеров костного обмена у пациентов с остеонекрозом челюсти не выявило какого-то существенного снижения этих показателей, более того у пациентов с онкологической патологией (в подавляющем большинстве случаев остеонекроза челюсти) костный обмен был выше по сравнению с пациентами, леченными по поводу остеопороза [99, 100]. Существует несколько альтернативных попыток объяснить патогенез этого нарушения. В частности, обсуждается роль подавления функции локальных макрофагов и повышение

риска инфекции при инвазивных манипуляциях. Как правило, инфекционный компонент всегда присутствует при развитии остеонекроза челюсти, и основным консервативным видом лечения являются антибиотики и антисептики. Макрофаги по своей сути являются предшественниками остеокластов и могут быть вовлечены в патологический процесс. Реакция острой фазы, которую мы наблюдаем, связана с попаданием БФ в макрофагальные клетки в системной циркуляции, нельзя исключить и локальное воздействие, чреватое нарушениями в условиях повышенной инфекционной контаминации ротовой полости. В этом случае повышение риска остеонекроза челюсти у пациентов, получающих лечение деносумабом, даже в большей степени по сравнению с золедронатом, можно объяснить. Деносумаб, хоть и в небольшом проценте случаев, но все же повышает риск инфекции, как по данным ключевого исследования, так и по результатам мета-анализа 10 РКИ с участием 18197 пациентов [101]. Клинический случай атипичного перелома бедра, где бактериальная инфекция была верифицирована гистологически, добавил интереса к «макрофагальной» теории [102]. Авторы говорят о возможности вовлечения инфекционного компонента и в развитие атипичных переломов бедра, так как у этих пациентов костный обмен также не подавляется до нулевых значений.

Очевидно, что на сегодняшний день точный механизм развития этих редких потенциальных осложнений до конца неизвестен. Как правило, необходимо сочетание множества неблагоприятных факторов, имеется некоторая зависимость от дозы препарата и продолжительности лечения. Однако подавляющее большинство регуляторных органов, таких как FDA и Европейское Медицинское Агентство и даже официальная публикация американской ассоциации стоматологов, свидетельствуют о многократном превышении пользы от терапии БФ по сравнению с потенциальным риском этих редких нежелательных явлений [103, 104]. Тот факт, что ни в одном плацебо-контролируемом РКИ антирезорбтивных препаратов для лечения остеопороза не было выявлено случаев остеонекроза челюсти, а также в пролонгированных исследованиях алендроната до 10 лет [105], золедроната до 6 лет [106] и ибандроната до 5 лет [45,46], дополнительно свидетельствует о чрезвычайной редкости патологии и отсутствии прямой связи непосредственно с применением БФ. В нескольких контролируемых исследованиях ибандроната, когда все пациенты получали различные дозы или режимы приема ибандроната, случаев остеонекроза челюсти также не было зарегистрировано, несмотря на достаточно большой контингент пациентов, принимающих действующее вещество под строгим наблюдением исследовательских центров [34—37]. Более того, попытки посмотреть на проблему с другой стороны: проанализировать количество пациентов, принимающих БФ среди тех, кому выполняются хирургические вмешательства на челюсти или проанализировать количество случаев остеонекроза челюсти среди пациентов, принимающих БФ, у которых проводили экстракцию зубов ($n=1480$) не позволили выявить случаи остеонекроза челюсти или связи этой проблемы с приемом БФ [107]. Таким образом, очевидно, что это крайне редкое явление с возможной заболеваемостью меньше чем 1 случай на 100000 пациентов-лет, если говорить о пациентах, получающих лечение БФ по поводу остеопороза [108, 109].

Таким образом, нитрогенсодержащие БФ остаются наиболее изученными препаратами для лечения ПМО с огромной доказательной базой противопереломной эффективности. Обобщенные данные РКИ ибандроната, мета-анализы, исследований с суррогатными конечными точками и исследования качества костной ткани с применением, как самых новых технологий, так и традиционного гистологического исследования, а также наблюдательные исследования в рутинной клинической практике свидетельствуют о сопоставимой терапевтической эффективности ибандроната по сравнению со всеми другими БФ в отношении предупреждения переломов позвонков и всех внепозвоночных переломов. Ибандронат имеет преимущество в связи с более удоб-

ным режимом дозирования и гибкостью различных путей введения препарата. Кроме того, ибандронат отличается хорошей переносимостью и достаточно высокой безопасностью, возможно, по некоторым позициям даже с преимуществом по отношению к другим нитрогенсодержащим БФ.

SUMMARY

In this critical review, we have summarized the specific evidence on ibandronic acid (Bonviva) efficacy, tolerability, feasibility and safety acquired from randomized controlled clinical trials, meta-analyses, bridging trials, long-term extension studies, observational studies and clinical experience. We have paid special attention to reviewing the surrogate endpoints, which are routinely used in clinical practice to estimate the treatment efficacy as well as those high technology methods that are currently used in research centers to predict anti-fracture efficacy. Although the only registered indication for Bonviva in Russia is for postmenopausal osteoporosis, we have reviewed the available clinical trials on the efficacy of ibandronic acid to prevent postmenopausal osteoporosis, to treat low bone mass in males, to treat and prevent glucocorticoid induced osteoporosis and other types of secondary osteoporosis and, in particular, in patients after organ transplantation.

In addition to this, we have extensively discussed the currently available data on the safety of pharmacologic treatment for osteoporosis.

Key words: ibandronic acid, postmenopausal osteoporosis, bisphosphonate

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.: «Остеопороз — от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии 20—21 века»// Ж. Проблемы Эндокринологии, 2011, том 57, стр.35—45.
2. Cummings SR, Melton LJ 3rd. Epidemiology and outcomes of osteoporosis fractures. *Lancet*. 2002, Vol. 359, pp. 1761—1767.
3. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med*, 1997, Vol. 103, pp. 12S—17S.
4. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizolli R, Reginster R, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF): European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women.// *Osteoporosis International*, 2013, Vol. 24, pp. 23—57.
5. Fleisch H, Neuman WF.: Mechanisms of calcification: role of collagen, polyphosphates and phosphatase. *Amer J. Physiol*, 1961, Vol. 200: 1296; Fleish H, Bisaz S.: Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *Amer J. Physiol.*, 1962, Vol. 203: 671.
6. Fleisch H, Russell RGG, Straumann F.: Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature (London)*, 1966, Vol. 212: 901.
7. Russell RGG, Bisaz S, Fleisch H.: Pyrophosphate and diphosphonates in calcium metabolism and their possible role in renal failure. *Arch. Intern. Med.*, 1969, Vol. 124: 571.
8. Russell RGG, Bisaz S, Donath A, Morgan DB, Fleisch H.: Inorganic Pyrophosphate in plasma in normal persons and in patients with hypophosphatasia, osteogenesis imperfecta, and other disorders of bone. *The J. Clinical Investigation*, 1971, Vol. 50, pp. 961—969.
9. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et.al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet*, 1996; 348: 1535—41.
10. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD.: Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis.// *J. Bone Miner Res*, 2004, Vol. 19, pp. 1241—1249.
11. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, et.al: Once-Yearly Zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis.// *New England J. Medicine*, 2007, Vol. 356, pp. 1809—1822.
12. Sambrook P, Cooper C.: Osteoporosis. *Lancet*, 2006, Vol. 367, pp. 2010—2018.
13. Скрипникова ИА, Рожинская Л.Я.: Применение дженериков — способ повышения приверженности лечению остеопороза.// Ж. Остеопороз и остеопатии, 2010, № 3, стр. 36—40.
14. Дедов ИИ, Рожинская Л.Я., Белая ЖЕ: «Роль и место бисфосфонатов в профилактике и лечении остеопороза: 10-летний опыт применения алендроната, Ж. Остеопороз и остеопатии, 2005, № 1, стр. 20—30.

15. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.: «Бисфосфонаты: мифы и реальность» // Ж. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии, 2010, сентябрь, стр. 52—58.
16. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.: «Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза» // Ж. Доктор Ру, 2010, Т.58 (№7), стр. 29—38.
17. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В.: Роль факторов риска в диагностике остеопороза и принятии решения о назначении терапии. Эффективность бисфосфонатов в лечении остеопороза // Русский Медицинский Журнал, 2009, Том 17, стр. 706—711.
18. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е.: Достижения и перспективы в лечении остеопороза // Ж. Профилактическая медицина, 2009, том 12, стр. 21—26.
19. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.: «Дженерики в терапии постменопаузального остеопороза» // Русский медицинский журнал, 2010, Том 18, (21 октября), стр. 1419—1422.
20. Торопцова НВ, Беневоленская ЛИ.: Результаты применения золедроновой кислоты в лечении остеопороза // Ж. Остеопороз и остеопатии, 2008, № 2, стр. 25—28.
21. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я.: «Возможности применения паратиреоидного гормона для лечения остеопороза» Ж. Остеопороз и остеопатии, 2004, №3 стр 26—33.
22. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза — применение моноклональных человеческих антител к RANKL (Деносумаб) // Ж. Остеопороз и Остеопатии, 2011, № 2, стр. 19—22.
23. Brody BA, Dickey N, Ellenberg SS, et al. Is the use of placebo controls ethically permissible in clinical trials of agents intended to reduce fractures in osteoporosis? J. Bone Miner Res, 2003, Vol. 18, pp. 1105—1109.
24. Temple RJ. Study designs in osteoporosis. J. Bone Miner Res, 2003, Vol. 18, pp. 1129—1132.
25. Felsenberg D, Miller P, Armbrecht G, et al.: Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2 and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. Bone, 2005, Vol. 37, pp. 651—654.
26. Epstein S, Jeglitsch M, McCloskey E.: Update on monthly oral bisphosphonate therapy for the treatment of osteoporosis: focus on ibandronate 150 mg and risedronate 150 mg. Curr Med Res Opin, 2009, Vol. 25, pp. 2951—2960.
27. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, 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, Vol. 280, pp. 2077—2082.
28. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al.: Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. // Osteoporosis International, 2000, Vol. 11, pp. 83—91.
29. Reginster JY, Seeman E, Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devoogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ.: Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. // J. Clinical Endocrinology and Metabolism, 2005, Vol. 90, pp. 2816—2822.
30. O'Donnel S, Cranney A, Wells GA, Adachi J, Reginster JY.: Strontium ranelate for preventing and treating osteoporosis // The Cochrane Library, 2008, Issue 4.
31. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C, for the FREEDOM Trial: Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. // New England J. Medicine, 2009, Vol. 361, pp. 756—765.
32. Cranney A, Wells GA, Yessierli E, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. Osteoporosis Int, 2009, Vol. 20, pp. 291—297.
33. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD.: Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase 3 studies. Curr Med Res Opin, 2005, Vol. 24, pp. 237—245.
34. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al.: Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. J. Bone and Miner Res, 2005, Vol. 20, pp. 1315—1322.
35. Reginster J-Y, Adami S, Lakatos S, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, Christiansen C, Rowell L, Mairon N, Bonvoisin B, Drezner MK, Emkey R, Felsenberg D, Cooper C, Delmas PD, Miller PD.: Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. // Ann Rheum Dis, 2006, Vol. 65, pp. 654—661.
36. Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster J-Y, Felsenberg D, Christiansen C, Civitelli R, Drezner MK, Recker RR, Bolognese M, Hughes C, Masanaukaite D, Ward P, Sambrook P, Reid DM.: Intravenous Ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis. // Arthritis and Rheumatism, 2006, Vol. 54, pp. 1838—1846.
37. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, Reginster JY, Zaidi M, Felsenberg D, Hughes C, Mairon N, Masanaukaite D, Reid DM, Delmas PD, Recker RR.: Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: a 2-year results from the DIVA study. J. Rheumatol, 2008, Vol. 35, pp. 488—497.
38. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH, et al.: Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. // Bone 2004, Vol. 34, pp. 890—899.
39. Barret J, Worth E, Baus F.: Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. // J. Clin Pharmacol, 2004, Vol. 44, pp. 951—965.
40. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al.: Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. // J. Clin Endocrinol. Metab, 2002, Vol. 87, pp. 1586—1592.
41. Hochberg MC, Ross PD, Black D, et al.: Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Fracture Intervention Trial Research Group. Arth Rheum, 1999, Vol. 42, pp. 1246—1254.
42. European Medicines Agency. Guideline on the Evaluation of New Medicinal Products in the Treatment of Osteoporosis. 2005. Available from: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/055295en.pdf>.
43. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G, et al.: Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. J. Bone Miner Res, 2002, Vol. 17, pp. 1988—1996.
44. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, et al.: The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int, 2002, Vol. 71, pp. 103—111.
45. Miller PD, Recker RR, Reginster J-Y, Riis BJ, Czerwinski E, Masanaukaite D, Kenwright A, Lorenc R, Stakkestad JA, Lakatos P.: Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. // Osteoporosis Int, 2012, Vol. 23, pp. 1747—1756.
46. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, Burdeska A, Recker RR, Felsenberg D.: Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. Osteoporosis Int, 2012, Vol. 23, pp. 1769—1778.
47. Rossini M, Idolazzi L, Adami S.: Evidence of sustained vertebral and nonvertebral antifracture efficacy with ibandronate therapy: a systematic review. Ther Adv Musculoskel Dis, 2011, Vol. 3, pp. 67—79.
48. Engelke K, Fuerst T, Dasic G, et al.: Regional distribution of spine and hip QCT BMD responses after one year of once-monthly ibandronate in postmenopausal osteoporosis. // Bone, 2010, Vol. 46, pp. 1626—1632.
49. Lewiecki EM, Keaveny TM, Kopperdahl DL, et al.: Once-monthly oral ibandronate improves biomechanical determinants of bone strength in women with postmenopausal osteoporosis. J. Clin Endocrinol Metab, 2009, Vol. 94, pp. 171—180.
50. Genant HK, Lewiecki EM, Fuerst T, et al.: Effect of monthly ibandronate on hip structural geometry in men with low bone density. Osteoporosis Int, 2012, Vol. 23, pp. 257—265.
51. Chapurlat RD, Laroche M, Thomas T, et al.: Effect of oral monthly ibandronate on bone microarchitecture in women with osteopenia - a randomized placebo-controlled trial. // Osteoporosis International, 2013, Vol. 24, pp. 311—320.
52. Recker RR, Ste-Marie LG, Langdahl B, et al.: Oral ibandronate preserves trabecular microarchitecture: micro-computed tomography findings from the oral ibandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe study. J. Clin Densitom, 2009, Vol. 12, pp. 71—76.
53. Bock O, Borst H, Beller G, et al.: Impact of oral ibandronate 150 mg once monthly on bone structure and density in post-menopausal osteoporosis or osteopenia derived from in vivo muCT. // Bone, 2012, Vol. 50, pp. 317—324.
54. Recker RR, Ste-Marie LG, Langdahl B, et al.: Effects of intermittent intravenous ibandronate injections on bone quality and micro-architecture in women with postmenopausal osteoporosis: the DIVA study. // Bone, 2010, Vol. 46, pp. 660—665.
55. Bala Y, Kohles J, Recker RR, et al.: Oral ibandronate in postmenopausal osteoporotic women alters micromechanical properties independently of changes in mineralization. Calcified Tissue Int, 2013, Vol. 92, pp. 6—14.
56. Miller PD, Epstein S, Sedarati F, Reginster J.: Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. // Current Medical Research and Opinion, 2008, Vol. 24, pp. 207—213.
57. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al.: Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc, 2006, Vol. 81, pp. 1013—1022.
58. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А.: Ибандронат (Бонвива) — новое направление в лечении бисфосфонатами. Лучшая приверженность к лечению — лучший результат. Ж. Остеопороз и остеопатии, 2006 N 3, стр. 23—29.
59. Cotte FE, Fardellone P, Mercier F, et al.: Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. // Osteoporosis Int, 2010, Vol. 21, pp. 145—155.
60. Gatti D, Rossini M, Viapiana O, et al.: Adherence to oral osteoporosis treatment in the Italian clinical practice. // Reumatismo, 2010, Vol. 62, (suppl), pp. 1—8.
61. Rossini M, Di Munno O, Gatti D, et al.: Optimizing bisphosphonate treatment outcomes in postmenopausal osteoporosis: review and Italian experience. // Clin Exp Rheumatol, 2011, Vol. 29, pp. 728—735.

62. Belaya ZE.: Should we really compare absolute risk reduction in different trials on osteoporosis: comment on the article by Ringe JD and Doherty JG. // *J. Rheumatology International* 2011 Dec;31(12) pp.1669—1671.
63. Campbell MJ, Machin D.: Medical Statistics a commonsense approach, 2003, pp.62—63.
64. Silverman SL.: Osteoporosis therapies: evidence from health-care databases and observational population studies. *Calcif. Tissue Int.*, 2010, Vol. 87, pp. 375—384.
65. Harris ST, Reginster JY, Harley C, et al.: Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. // *Bone*, 2009, Vol. 44, pp. 758—765.
66. Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al.: Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. // *Osteoporosis Int*, 2003, Vol. 14, pp. 801—807.
67. Li EK, Zhu TY, Hung VY, et al.: Ibandronate increases cortical bone density in patients with systemic lupus erythematosus on long-term glucocorticoid. *Arthritis Res Ther*, 2010, Vol. 12, R 198.
68. Hakala M, Kroger H, Vallela H, Hienonen-Kempas T, Lentonen-Veromaa M, Heikkinen J, Tuomiranta T, Hannonen P, Paimela L, for the ONCE trial group.: Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12 month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand. J. Rheumatol*, 2012, Vol. 41, pp. 260—266.
69. Orwoll ES, Binkley NC, Lewiecki EM, Gruntmanis U, Fries MA, Dasic G.: Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone*, 2010, Vol. 46, pp. 970—976.
70. Pasalic KS and ESTHER study group.: Efficacy and safety of once-monthly ibandronate treatment in patients with low bone mineral density — ESTHER study: 24 months of follow-up. // *Srp Arh Celok Lek*, 2012, Vol. 140, pp. 722—727.
71. Pana Z, Hatzipantelis E, Douma S, Kateridou C.: Once monthly oral ibandronate treatment in an adolescent with recurrent fractures and inadequately low bone mass. // *J. Paediatrics and Child Health*, 2012, Vol. 48, pp. 619—623.
72. Fahrleinter-Pammer A, Pischwanger-Soelkner JC, Pieber TR, Obermayer-Pietsch BM, Pilz S, Dimai HP, Preiner G, Tscheliessnigg KH, Hauge E, Portugaller RH, Dobnig H.: Ibandronate prevents bone loss and reduces vertebral fracture risk in male cardiac transplant patients: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. // *J. Bone Miner Res*, 2009, Vol. 24, pp. 1335—1344.
73. Kaemmerer D, Schmidt B, Lehmann G, Wolf G, Hommann M, Settmacher U.: Monthly ibandronate for the prevention of bone loss in patients after liver transplantation. // *Transplantation Proceedings*, 2012, Vol. 44, pp. 1362—1367.
74. Smerud KT, Dolgos S, Olsen IC, Asberg A, Sagedal S, Reiser AV, Midtvedt K, Pfeffer P, Ueland T, Godang K, Bollerslev J, Hartmann A.: A 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study of intravenous ibandronate on bone loss following renal transplantation. // *American J. Transplantation*, 2012, Vol. 12, pp. 3316—3325.
75. Jonville-Bera AP, Autrer-Leca E.: Adverse drug reactions of strontium ranelate (Protelos in France). // *Presse Med.*, 2011, Vol. 40, pp. E 453—462.
76. European Medicines Agency: Questions and answers on the review of Protelos and Osseor (strontium ranelate) 15 March 2012 EMA/18304/2012.
77. European Medicines Agency: Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate) 25 April 2013 EMA/258269/2013.
78. Cacoub P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Belissa-Mathiot P, Mussette P.: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in patients receiving strontium ranelate. // *Osteoporosis International*, 2013, Vol. 24, pp. 1751—1757.
79. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporosis International*, 2006, Vol. 17, pp. 914—921.
80. Hamilton B, McCoy K, Taggart H.: Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. // *Osteoporosis Int*, 2003, Vol. 14, pp. 259—262.
81. Cryer B, Bauer DC.: Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc*, 2002, Vol. 77, pp. 1031—1043.
82. Rossini M, Orsolini G, Adami S, Kunnathully V, Gatti D.: Osteoporosis treatment: why ibandronic acid? // *Expert Opin Pharmacother*. (early online) 2013.
83. Binkley N, Martens MG, Silverman SL, et al. Improved GI tolerability with monthly ibandronate in women previously using weekly bisphosphonates. // *South Med. J.*, 2009, Vol. 102, pp. 486—492.
84. Lewiecki EM, Babbitt AM, Piziak VL, et al.: Adherence to and gastrointestinal tolerability of monthly oral or quarterly intravenous ibandronate therapy in women with previous intolerance to oral bisphosphonates: a 12-month, open-label, prospective evaluation. // *Clin Ther*, 2008, Vol. 30, pp. 605—621.
85. Rossini M, Adami S, Viapiana O, et al.: Circulating γ , δ T cells and the risk of acute-phase response after zoledronic acid administration. *J. Bone Miner Res*, 2012, Vol. 27, pp. 227—230.
86. Sieber P, Lardelli P, Kraenzlin A, Kranzlin ME, Meier C.: Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice. // *Clinical Drug Investigation*, 2013, Vol. 33, pp. 117—122.
87. Miller PD, Ward P, Pfister, et al.: Renal tolerability of intermittent intravenous ibandronate treatment for patients with postmenopausal osteoporosis: a review. *Clin Exp Rheumatology*, 2008, Vol. 26, pp. 1125—1133.
88. Miller PD. The kidney and bisphosphonates. *Bone*, 2011, Vol. 49, pp. 77—81.
89. Weide R, Koppler H, Antras L., et al. Renal toxicity in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid vs. Ibandronate: a retrospective medical records review. *J. Cancer Res Ther*, 2010, Vol. 6, pp. 31—35.
90. Body JJ, Pfister T, Bauss F.: Preclinical perspectives on bisphosphonate renal safety. *Oncologist*, 2005, Vol. 19, suppl: 3—7.
91. Miller PD, Ragi-Eis S, Mautalen C, et al.: Effects of intravenous ibandronate injection on renal function in women with postmenopausal osteoporosis at high risk for renal disease — the DIVINE study. *Bone*, 2011, Vol. 49, pp. 1317—1322.
92. Ettinger MP, Felsenberg D, Harris ST, Wasnich R, Skag A, Hiltbrunner V, Wilson K, Schimmer RC, Miller PD.: Safety and tolerability of oral daily and intermittent ibandronate are not influenced by age. // *J. Rheumatology*, 2005, Vol. 32, pp. 1968—1974.
93. Pazianas M.: Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages // *JNCI*, 2011, Vol. 103, pp. 232—240.
94. Editor's note: Phosphorus necrosis under control. *B. Dent.*, 1944, Vol. 76, p. 343; Pazianas M.: Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages // *JNCI*, 2011, Vol. 103, pp. 232—240.
95. Marx RE.: Pamidronate (Aredia) and zoledronic acid (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. // *J. Oral Maxillofac Surg*, 2003, Vol. 61, pp. 1115—1117.
96. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL.: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J. Oral Maxillofac Surg*, 2004, Vol. 62, pp. 527—534.
97. Lileul F, Crompton E, Saussez S.: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2400 patient cases. *J. Cancer Res Clin Oncol*, 2010, Vol. 136, pp. 1117—1124.
98. Brown JE, Barrios CH, Diel IJ, et al. Incidence and outcomes of osteonecrosis of the jaw from an integrated analysis of three pivotal randomized double-blind, double-dummy phase 3 trials comparing denosumab and zoledronic acid for treatment of bone metastases in advanced cancer patients or myeloma. In: 10th International Conference on Cancer-Induced Bone Disease; September 22-25, 2010 Sheffield, UK. OC—15.
99. Morris PG, Fazio M, Farooki A, Estilo C, Mallam D, Conlin A, Patil S, Fleisher M, Cremers S, Huryn J, Hudis CA, Fornier MN.: Serum N-telopeptide and bone-specific alkaline phosphatase levels in patients with osteonecrosis of the jaw receiving bisphosphonates for bone metastases. *J. Oral Maxillofac Surg*, 2012, Vol. 70, pp. 2768—2775.
100. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfaff J, Stock RG, Kogan R.: Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008, Vol. 106, pp. 389—391.
101. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, et al.: Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. // *Horm. Metab Res*, 2009, Vol. 41, pp. 721—729.
102. Howe TS, Erlich G, Koh JSB, Ng ACM, Costerton W.: A case of an atypical femoral fracture associated with bacterial biofilm — pathogen or bystander? // *Osteoporosis Int*, 2013, Vol. 24, pp. 1765—1766.
103. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H.: Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. // *JADA*, 2011, Vol. 142, pp. 1243—1251.
104. European Medicines Agency.: CHMP assessment report on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. London 24 September 2009 EMEA/CHMP/291125/2009.
105. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA.: Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. // *NEJM*, 2004, Vol. 350, pp. 1189—1199.
106. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RLM, Tan M, Ruzzy ME, Su G, Eastell R.: The Effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the Horizon-Pivotal fracture trial (PFT). // *JBM*, 2012, Vol. 27, pp. 243—254.
107. Mozzati M, Arata V, Gallesio G.: Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. // *Osteoporosis Int*, 2013, Vol. 24, pp. 1707—1712.
108. Khan AA, Sandor GK, Dore E, et al.: Canadian Taskforce on Osteonecrosis of the Jaw. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J. Rheumatol*, 2009, Vol. 36, pp. 478—490.
109. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al.: Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. // *JBM*, 2008, Vol. 23, pp. 826—836.