

## Применение алендроната в терапии остеопороза

**О.Б. Ершова**, ORCID: 0000-0001-7167-2187, e-mail: yarosteoporosis@list.ru

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

### Резюме

Лечение остеопороза представляет трудную задачу в связи с необходимостью длительного приема лекарственных препаратов и обеспечения максимальной безопасности. Основная цель лечения остеопороза – предотвращение переломов костей. Согласно данным национальных клинических рекомендаций по лечению остеопороза, азотсодержащие бисфосфонаты относятся к препаратам первой линии для профилактики и лечения данного заболевания. Разнообразие в структуре боковых цепей определяет силу, с которой бисфосфонаты связываются с гидроксиапатитом, распределяются и остаются в костной ткани определенное время после того, как лечение было завершено. Они являются препаратами выбора, так как имеют доказанную эффективность в отношении снижения риска переломов и при этом приемлемый профиль безопасности. Бисфосфонаты являются наиболее известными и изученными препаратами, с успехом применяемыми во всех странах для лечения различных форм остеопороза. При использовании пероральных форм бисфосфонатов самым ожидаемым нежелательным явлением являются эзофагиты. Создание новых форм уже известных и доказавших свою эффективность медикаментов, обеспечивающих снижение нежелательных явлений и повышающих приверженность к лечению, представляется крайне важным и перспективным. Из последних достижений в этом плане следует отметить новую форму алендроната – Биносто – шипучую растворимую таблетку, использование которой уменьшает риск раздражающего воздействия на верхние отделы ЖКТ.

**Ключевые слова:** остеопороз, алендронат, нежелательные явления, новая форма алендроната, Биносто

**Для цитирования:** Ершова О.Б. Применение алендроната в терапии остеопороза. *Медицинский совет*. 2019;(21):142-146. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-142-146.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Use of alendronate in the therapy of osteoporosis

**Olga B. Ershova**, ORCID: 0000-0001-7167-2187, e-mail: yarosteoporosis@list.ru

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

### Abstract

Treatment of osteoporosis is a difficult task due to the need for long-term medication and maximum safety. The main goal of osteoporosis treatment is to prevent bone fractures. According to the national clinical guidelines for the treatment of osteoporosis, nitrogen-containing bisphosphonates are among the first-line drugs for the prevention and treatment of this disease. The diversity in the side chain structure determines the strength with which bisphosphonates bind to hydroxyapatite, are distributed, and remain in bone tissue for a certain time after treatment has been completed. They are the drugs of choice as they have proven efficacy in reducing the risk of fractures, and at the same time an acceptable safety profile. Bisphosphonates are the most well-known and studied drugs, successfully used in all countries for the treatment of various forms of osteoporosis. When using oral forms of bisphosphonates, the most expected undesirable phenomenon is esophagitis. The development of new forms of well-known and proven medicines that reduce adverse events and increase adherence to treatment is extremely important and promising. Of the latest achievements in this regard, it should be noted a new form of alendronate-Binosto-effervescent soluble tablet, the use of which reduces the risk of irritating effects on the upper gastrointestinal tract.

**Keywords:** osteoporosis, alendronate, adverse events, new form of the alendronate, Binosto

**For citation:** Ershova O.B. Use of alendronate in the therapy of osteoporosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):142-146. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-142-146.

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

### ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени накоплен определенный клинический опыт в лечении остеопороза. Однако, несмотря на значительный прорыв в изучении и понимании патогенеза остеопороза, создание новых патогенетических препаратов сопровождается значительными сложностями в виду многофакторности развития заболевания и необходимости длительности лечения при сохранении эффективности и безопасности.

Основной целью лечения остеопороза по-прежнему является снижение риска развития переломов костей, именно это определяет эффективность лечения остеопоротического процесса. Доказанной наибольшей эффектив-

ностью в отношении снижения риска переломов обладают бисфосфонаты, деносумаб и терипаратид. Данные препараты отнесены к терапии первой линии (первого выбора) лечения остеопороза. При этом бисфосфонаты имеют самую большую историю создания и использования. Так, в 2019 году бисфосфонаты отпраздновали свое 50-летие.

Бисфосфонаты (дифосфонаты) известны химикам с середины XIX столетия. Данные соединения (этидронат) использовали в машиностроении большей частью для предупреждения коррозии, а также в текстильной и нефтяной промышленности в качестве удобрения и чистящих средств. Изучение бисфосфонатов в роли лекарств для лечения болезней костно-мышечной системы началось только в 60-е годы прошлого столетия.

H. Fleisch et al. [1] впервые высказали предположение о влиянии пирофосфата на физиологическую регуляцию процесса обмена кальция, что привело в дальнейшем к внедрению в клиническую практику целой группы фармакологических препаратов, получивших название бисфосфонаты. Они были синтезированы как устойчивые аналоги к встречающимся в природе соединениям пирофосфата, имеющие высокое сродство к гидроксипатиту и селективно присоединяющиеся к костной ткани, влияя на процессы ремоделирования за счет снижения активности остеокластов, что подвело основу для использования их в качестве антирезорбтивных средств. В отличие от других лекарственных препаратов бисфосфонаты прикрепляются к активным участкам костного ремоделирования и именно там проявляют свой эффект.

Датой рождения бисфосфонатов считается 1969 год, когда появилась первая научная публикация об успешном лечении этидронатом 16-месячного ребенка с оссифицирующим миозитом с целью подавления внекостной оссификации [2]. В 1972 г. была опубликована первая статья об эффективности этидроната при болезни Педжета.

Однако подлинный интерес к разработке лекарственных препаратов данной группы возник в 90-е годы в связи с поисками фармакологических средств для лечения остеопении. Началась эра использования азотсодержащих бисфосфонатов в лечении остеопороза.

На современном этапе успешно используются следующие бисфосфонаты: алендронат, ризедронат, ибандронат и золедронат.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЕНДРОНАТА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПЕРЕЛОМОВ

Алендронат на сегодняшний день считается «золотым стандартом» бисфосфонатов и в целом лечения остеопороза. Именно по возможности его применения проведены максимальные по количеству и длительности исследования. Получены доказательства эффективности алендроната в отношении всех видов переломов, при этом эффективность и безопасность последующих создаваемых бисфосфонатов (и не только) можно сопоставлять с таковыми при применении алендроната в прямых сравнительных исследованиях, что позволяет сократить долю плацебо-контролируемых исследований.

К наиболее значимым из проведенных в отношении алендроната исследованиям следует отнести:

FOSIT – многоцентровое (34 страны) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 1908 постменопаузальных женщин с остеопорозом, получавших ежедневно в течение 12 месяцев 10 мг алендроната [3]

FIT – многоцентровое (11 центров США) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 2027 постменопаузальных женщин, получавших 5 мг и 10 мг алендроната в течение 3 лет [4]

FLEX – длительное (10-летнее) наблюдение пациентов, продолжавших получать 5 мг и 10 мг алендроната, либо находившихся в группе плацебо [5].

Алендронат показал высокую эффективность: достоверно снижал частоту переломов позвонков (на 47%), бедра (на 51–56%), предплечья (на 48%); увеличивал МПК во всех областях измерения от 5,4% в шейке бедра до 13,7% в позвоночнике (уровень доказательности А); у 64% больных уменьшалось прогрессирование деформаций позвонков (уровень доказательности А) [6].

Как продолжение исследования FIT было проведено FLEX-исследование, оценившее динамику МПК через 10 лет в группах больных, принимавших алендронат в течение всего этого периода, или переведенных на плацебо спустя первые пять лет активной терапии. По сравнению с основной группой у лиц, принимавших плацебо, отмечено снижение МПК в общем показателе бедра (-2,4%; 95% ДИ -2,9%; -1,8%;  $P < 0.001$ ) и поясничном отделе позвоночника (-3,7%; 95% ДИ -4,5%; -3,0%;  $P < 0.001$ ), однако средний уровень МПК оставался выше исходного (до начала терапии). Через 5 лет общий риск периферических переломов (ОР, 1,00; 95% ДИ, 0,76–1,32) не различался достоверно между группами. У продолживших терапию алендронатом был значительно меньше риск клинических переломов (5,3% для плацебо и 2,4% для алендроната; ОР, 0,45; 95% ДИ, 0,24–0,85), но не переломов позвонков при рентгеноморфометрии (11,3% vs 9,8%; ОР, 0,86; 95% ДИ, 0,60; 1,22). Небольшое число биопсий подвздошной кости не выявило никакой качественной патологии костной ткани. Исследование показало, что прекращение лечения через 5 лет значимо не повышает риск переломов, однако женщины с высоким риском клинических переломов позвонков должны продолжать лечение свыше 5 лет (уровень доказательности В) [7].

В 2008 г. опубликован систематический обзор Кокрановской электронной библиотеки, который включил 11 РКИ (12068 женщин), опубликованных в период 1966–2007 гг. [8]. Оценивался эффект приема алендроната в дозе 10 мг/сут на протяжении года и более в сравнении с плацебо на фоне кальция и витамина D. При вторичной профилактике значимое снижение риска переломов доказано в отношении переломов позвонков (ОР 0,55, 95% ДИ 0,43–0,69) с уменьшением абсолютного риска на 6%, периферических переломов (ОР 0,77, 95% ДИ 0,64–0,92) со снижением абсолютного риска на 2%, переломов бедра (ОР 0,47, 95% ДИ 0,26–0,85) с уменьшением абсолютного риска на 1%, переломов предплечья (ОР 0,50 95% ДИ 0,34–0,73) с уменьшением абсолютного риска на 2% (уровень доказательности А). При первичной профилактике показано только снижение риска переломов позвонков (ОР 0,55, 95% ДИ 0,38–0,80) (уровень доказательности А).

В исследовании 1258 больных постменопаузальным остеопорозом сравнивались группы пациентов, принимавших алендронат 70 мг один раз в неделю, с ежедневным приемом 10 мг. Прирост МПК составил 6,8% и 7,4%, соответственно, в позвоночнике, 4,1% и 4,3% – в бедре (уровень доказательности В).

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что прием 70 мг алендроната один раз в неделю обеспечивает терапевтическую эквивалентность

ежедневной дозе препарата 10 мг и одновременно лучшую переносимость, а также удобство применения (уровень доказательности В) [9–14]. На материале, полученном при проведении биопсий подвздошной кости, не выявлено признаков остеопороза. Нежелательные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (эзофагит, эрозии, гемморрагии, рефлюкс, гастрит, язва желудка и др.) отмечались в меньшей степени при приеме 70 мг алендроната (уровень доказательности В) [13].

Противопоказаниями для терапии алендронатом являются гиперчувствительность к препарату, гипокальциемия, наличие заболеваний пищевода (например, ахалазия или стриктура). В 3-месячном исследовании была оценена безопасность алендроната (70 мг/нед) по сравнению с плацебо у больных, принимающих сопутствующую терапию НПВП. Частота нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта была одинакова в обеих группах (9,3% и 10,8% соответственно,  $p = 0,744$ ) [14]. Алендронат относительно противопоказан больным с острыми заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Гипокальциемия и другие нарушения минерального обмена должны быть скорректированы до начала лечения алендронатом. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (при значении клиренса креатинина выше 35 мл/мин) коррекции дозы не требуется, при снижении клиренса ниже 35 мл/мин препарат следует назначать с осторожностью<sup>1</sup>.

Алендронат следует принимать до еды, не менее чем за 30 минут (по данным разных производителей от 30 минут до часа до первого приема пищи), запить полным стаканом (не менее 200 мл) простой воды. Необходимо сохранять вертикальное положение тела в течение не менее получаса (по другим данным – до часа) после приема для предупреждения гастро-эзофагального рефлюкса, который может привести к эзофагиту. Поэтому назначение алендроната больным, неспособным передвигаться, нецелесообразно. Прием алендроната нельзя совмещать по времени с другими медикаментами.

Алендронат также зарегистрирован как препарат для использования у мужчин со сниженной МПК: алендронат увеличивает костную массу в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра и снижает риск переломов позвонков (уровень доказательности А). Кроме того, алендронат эффективен в отношении профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза (уровень доказательств А).

Таблетированные бисфосфонаты являются стартовыми препаратами при лечении остеопороза у пациентов с умеренным риском – остеопорозом без переломов или низкоэнергетическим переломом (кроме переломов позвонков и бедра), а также при Т-критерии  $> -2,5$  СО или 10-летнем риске основных остеопорозных переломов по FRAX  $< 30\%$  [15]. Их может назначать любой врач, в том числе первичного звена, имеющий знания по остеопорозу. При назначе-

нии пероральных бисфосфонатов следует четко учитывать зарегистрированные показания к данной лекарственной форме и общие противопоказания к данной группе.

Крайне важно помнить о необходимости дополнительного назначения препаратов кальция и витамина D в средней дозе 500–1000 мг кальция и 800–1000 МЕ витамина D.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

На прием обратилась пациентка в возрасте 58 лет с жалобами на боли в грудном отделе позвоночника, связанные с длительным пребыванием в вертикальном положении и физической нагрузкой. Боли появились около полугода назад. При сборе анамнеза было выяснено, что менопауза у пациентки с 50 лет; масса тела – 56 кг, рост – 162 см; не курит; алкоголь употребляет редко; не любит молочные продукты; физически активна, продолжает работать; семейного анамнеза переломов и остеопороза нет; в 52 года при падении на улице зимой был перелом луча в типичном месте. Выполнена двойная рентгеновская абсорбциометрия (DXA): Т-кр. по позвоночнику:  $-2,5$  СО, среднее по бедру:  $-2,0$ ; в шейке бедра:  $-2,2$  СО, что соответствовало диагнозу постменопаузального остеопороза. Индекс FRAX по основным переломам составил 18%, по переломам бедра – 2,7%. Таким образом, пациентку можно отнести к умеренному риску развития переломов с учетом показателя FRAX. Однако по результатам денситометрии имеется остеопороз. По совокупности полученных данных пациентку можно отнести к группе умеренного риска, тем более что диагноз выставлен впервые и лечение остеопороза ранее не проводилось.

Врач принимает решение о назначении алендроната 70 мг 1 раз в неделю, информирует пациентку о правилах приема препарата и возможных побочных явлениях. Пациентка вспоминает, что изредка у нее бывает изжога, но при проводимых ранее эндоскопических исследованиях патологии выявлено не было.

Врач обсуждает с пациенткой возможность использования в ее лечении новой формы алендроната – препарата Биносто – шипучая таблетка.

Следует подчеркнуть, что необходимость приема таблетированных бисфосфонатов натошак вызвана низким уровнем всасывания в связи с их низкой липофильностью, которая препятствует трансцеллюлярному транспорту через эпителиальные барьеры [16]. Поэтому бисфосфонаты должны всасываться по парацеллюлярному пути, с этой целью они используют свое местное раздражающее действие, чтобы вызвать воспаление, с последующим увеличением внутриклеточного пространства эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта и, таким образом, достигнуть кровотока [17]. Относительно большой размер молекул также является одним из препятствий на этом пути.

Учитывая практически полное связывание с костью и то, что бисфосфонаты плохо всасываются в организме человека, биодоступность алендроната составляет приблизительно 0,7% [18]. После встраивания в кость бисфосфонаты снова высвобождаются только тогда, когда

<sup>1</sup> Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по применению лекарственного препарата «Биносто»/Ministry of Health of the Russian Federation. Patient Information Leaflet for Binosto [http://www.girls.rosminzdrav.ru/Girls\\_View\\_v2.aspx?routinguid=0cb40ac2-8e10-49af-a761-0b86a19f5449&t=c056dcb6-a659-45ca-ba25-4b0d7033eaac](http://www.girls.rosminzdrav.ru/Girls_View_v2.aspx?routinguid=0cb40ac2-8e10-49af-a761-0b86a19f5449&t=c056dcb6-a659-45ca-ba25-4b0d7033eaac).

кость, в которую они встроились, подвергается резорбции. Таким образом, период полувыведения бисфосфонатов из кости является очень длительным, варьируясь у разных видов в диапазоне от 1 года до 10 лет в зависимости от скорости обновления костной ткани [19].

Учитывая местное раздражающее воздействие этих соединений на ЖКТ, необходимое для их всасывания, легко объяснить дискомфорт со стороны ЖКТ, часто описываемый пациентами, принимающими эти лекарственные средства, а также возникновение нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЖКТ [20]. В то же время результаты проведенных клинических исследований, полученных с использованием бисфосфонатов, свидетельствуют о низкой частоте и степени тяжести НЯ со стороны ЖКТ [21].

По данным систематического обзора [22] имеются три основные патофизиологические гипотезы, связанные с возникновением НЯ на уровне пищевода после приема лекарственного средства:

1. Эзофагеальное раздражение из-за попадания таблетки в пищевод, преимущественно вследствие медленного прохождения. Это подтверждается тем наблюдением, что повреждение часто локализовано в средней или проксимальной трети пищевода [23].
2. Рефлюкс кислотного содержимого желудка с бисфосфонатами может раздражать слизистую оболочку пищевода. Имеются данные, что при физиологическом (1–2) значении pH желудка молекула бисфосфоната превращается в свободную кислоту [24].
3. Уже имеющиеся патологические изменения на уровне пищевода (например, гастроэзофагеальный рефлюкс) могут быть усилены бисфосфонатами в форме свободной кислоты.

Таким образом, основными детерминантами возникновения НЯ со стороны ЖКТ после приема бисфосфонатов являются характерные раздражающие эффекты этого класса лекарственных средств. Кроме того, существовавшие ранее нарушения со стороны пищевода в сочетании с низким значением pH желудочной кислоты и бисфосфонатов в форме свободной кислоты способны усилить воспаление на уровне пищевода.

Учитывая, что возникновение НЯ со стороны ЖКТ является наиболее распространенной причиной прекращения лечения [25], следует полагать, что более безопасная лекарственная форма для данных лекарственных средств может привести к общему улучшению уровня соблюдения пациентами предписанного режима лечения для данного класса лекарственных средств.

Gomez Acotto et al. [26] приводят данные рандомизированного исследования 24 мужчин и женщин, получавших таблетки или питьевой раствор алендроната. Для контроля использовалась рентгеновская видеосистема. Результаты исследования свидетельствуют, что питьевой раствор алендроната биоэквивалентен классической пероральной лекарственной форме (таблетка). Вместе с тем было показано более быстрое прохождение раствора через пищевод. Таким образом, в течение не более 10 минут у всех обследованных пациентов данная лекарственная форма достигала участка всасывания в верхней

части кишечника. При этом таблетка иногда не распадалась целиком в желудке, а некоторые ее части даже могли оставаться в пищеводе. Высокая изменчивость доступности таблеток на участке всасывания позволяет предположить, что алендронат может всасываться в местах, где слизистая оболочка очень чувствительна, вызывая развитие НЯ со стороны ЖКТ.

Наряду с этим, была разработана новая лекарственная форма алендроната – шипучая таблетка – с целью полностью солюбилизовать алендронат в растворе с относительно высоким значением pH и высокой способностью нейтрализовать кислотность для достижения двух целей:

- минимизировать контакт твердого (в виде частиц) алендроната и слизистых оболочек,
- предотвратить высокую кислотность желудка при наличии в нем алендроната, уменьшая его повреждающее воздействие в случае эзофагеального рефлюкса.

Оценивались показатели среды желудка при использовании стандартных таблетированных форм и растворимых шипучих таблеток в рамках одноцентрового открытого рандомизированного перекрестного исследования с участием 12 женщин-добровольцев с постменопаузальным остеопорозом [27]. Значение pH желудка определяли с использованием назогастральных зондов, а опорожнение желудка контролировали посредством сцинтиграфии лекарственных форм, меченых  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА. Авторы выявили, что шипучая лекарственная форма алендроната была полностью доставлена в желудок без задержки в пищеводе. Более того, значение pH желудка после введения раствора шипучего алендроната сразу же достигало значений выше 3. Напротив, в группе получавшей таблетки наблюдалась высокая кислотность после приема алендроната.

Шипучие таблетки Биносто 70 мг, употребляемые в виде буферного раствора, были разработаны для получения полностью растворимого алендроната в растворе для приема внутрь с относительно высоким уровнем pH и высокой способностью нейтрализации кислоты. Это позволяет, прежде всего, снизить до минимума контакт между частицами алендроната со слизистой оболочкой и вероятность раздражения ЖКТ.

В 2012 году компания-производитель получила одобрение Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) на шипучие таблетки Биносто (алендронат натрия), ранее известные как EX101, предназначенные для лечения остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде, и для увеличения костной массы у мужчин с остеопорозом.


## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биносто улучшает переносимость принимаемых внутрь бисфосфонатов со стороны ЖКТ. Полностью растворяется в половине стакана воды и целиком попадает в желудок после приема. Не прилипает к пищеводу, что снижает риск возникновения «вызванного таблетками эзофагита». Буферизация снижает агрессивное воздействие на пищевод, предотвращает чрезмерное образова-

ние соляной кислоты в желудке и вероятность раздражения ЖКТ. Также подходит для пациентов, имеющих трудности при глотании и нежелание принимать таблетки.

Пациентка Н. начала принимать Биносто 70 мг 1 раз в неделю в комбинации с кальцием 1000 мг и витамином D 800 МЕ. Раз в три месяца осуществлялся контроль сувороточного кальция и клиренса креатинина, отклонений от референсных значений не было. Пациентка отмечала хорошую переносимость препарата, отсутствие НЯ. Через год при контрольном измерении МПК определен прирост

на 5% в позвоночнике и на 3% – в бедре, новых переломов не было. Планируемая продолжительность терапии Биносто – 5 лет с ежегодным контролем и последующей оценкой возможности «лекарственных каникул».

Использование новой формы алендроната – Биносто – шипучей растворимой таблетки повышает безопасность и приверженность к лечению остеопороза. 

Поступила / Received 17.11.2019

Поступила после рецензирования / Revised 08.12.2019

Принята в печать / Accepted 13.12.2019

## Список литературы / References

- Fleisch H., Russell R.G.G., Straumann F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature*. 1966;12:901-903. doi: 10.1038/212901a0.
- Russell R.G. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011;49(1):2-19. doi: 10.1016/j.bone.2011.04.022.
- Polis H.A., Felsenberg D., Hanley D.A. et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT Study. *Osteoporosis Int*. 1999;9:461-468. doi: 10.1007/PL00004171.
- Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. and FIT Research Group. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4118-4124. doi: 10.1210/jcem.85.11.6953.
- Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E. et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(24):2927-2938. doi: 10.1001/jama.296.24.2927.
- Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. (ред.). *Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 272 с.
- Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. (ed.). *Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment. Clinical guidelines*. 2<sup>nd</sup> ed., revised and updated. M.: GEOTAR-Media Publishing Group; 2009. 272 p. (In Russ.)
- Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P. et al. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350:1189-99. doi: 10.1056/NEJMoa030897.
- Wells G.A., Cranney A., Peterson J., Boucher M., Shea B., Robinson V., Coyle D., Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD001155. doi: 10.1002/14651858.CD001155.pub2.
- Schnitzer T., Bone H.G., Grepaldi G. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res*. 2000;12:1-12. doi: 10.1007/BF03339822.
- Rizzoli R., Greenspan S.L., Bone G. III, Schnitzer T.J., Watts N.B., Adami S., et al. Two-Year Results of Once-Weekly Administration of Alendronate 70 mg for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Mineral Research*. 2002;17(11):1988-1996. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.11.1988.
- Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E., Petruschke R.A., Wang L., Palmisano J.J. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther*. 2002;24(11):1871-1886. doi: 10.1016/s0149-2918(02)80085-6.
- Greenspan S., Field-Munves E., Tonino R., Smith M., Petruschke R., Wang L., Yates J., de Papp A.E., Palmisano J. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(10):1044-1052. doi: 10.4065/77.10.1044.
- Lanza F., Sahba B., Schwartz H., Winograd S., Torosis J., Quan H., Reyes R., Musliner T., Daifotis A., Leung A. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(1):58-64. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05446.x.
- Cryer B., Miller P., Petruschke R.A., Chen E., Geba G.P., Papp A.E. Upper gastrointestinal tolerability of once weekly alendronate 70 mg with concomitant non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(5):599-607. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02378.x.
- Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю., Ершова О.Б., Зоткин Е.Г., Марченкова Л.А., Кочич А.Ю., Рожинская Л.Я., Скрипникова И.А. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция экспертного совета российской ассоциации по остеопорозу. *Профилактическая медицина*. 2019;(1):57-65. doi: 10.17116/profmed20192201157.
- Mazurov V.I., Lesnyak O.M., Belova K.Yu., Ershova O.B., Zotkin E.G., Marchenkova L.A., Kochich A.Yu., Rozhinskaya L.Ya., Skripnikova I.A. Algorithm for selection of drug for osteoporosis treatment in primary care and in organization of provision with medicinal products of citizens eligible for state social assistance. Review of the literature and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council. *Profilakticheskaya meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2019;22(1):57-65. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20192201157.
- Kanis J.A., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Ringe J.D., Adachi J.D., Hilgismann M., Rizzoli R., Cooper C. A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2012;23:213-221. doi: 10.1007/s00198-011-1796-6.
- Tosteson A.N., Grove M.R., Hammond C.S., Moncur M.M., Ray G.T., Hebert G.M., Pressman A.R., Ettinger B. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med*. 2003;115(3):209-216. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00362-0.
- Gertz B.J., Holland S.D., Kline W.F., Matuszewski B.K., Porras A.G. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteopor Int*. 1993;3(suppl. 3):513-516. doi: 10.1007/bf01623002.
- Lin J.H. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*. 1996;18(2):75-85. doi: 10.1023/A:1008626026484.
- Invernizzi M., Cisarì C., Carda S. The potential impact of new effervescent alendronate formulation on compliance and persistence in osteoporosis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2015;27(2):107-113. doi: 10.1007/s40520-014-0256-5.
- Chesnut C.H. 3rd, McClung M.R., Ensrud K.E., Bell N.H., Genant H.K., Harris S.T., Singer F.R., Stock J.L., Yood R.A., Delmas P.D. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med*. 1995;99:144-152. doi: 10.1016/s0002-9343(99)80134-x.
- Peter C.P., Handt L.K., Smith S.M. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets possible mechanisms. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9):1998-2002. doi: 10.1023/a:1018894827961.
- Abid S., Mumtaz K., Jafri W., Hamid S., Abbas Z., Shah H.A., Khan A.H. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. *Endoscopy*. 2005;37(8):740-744. doi: 10.1055/s-2005-870129.
- Perkins A.C., Blackshaw E., Hay P.D. et al. Esophageal transit and in vivo disintegration of branded risedronate sodium tablets and two generic formulations of alendronate acid tablets: a single-center single-blind, six-period crossover study in healthy female subjects. *Clin Ther*. 2008;30(5):834-844. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.04.018.
- Takeuchi K., Kato S., Amagase K. Gastric ulcerogenic and healing impairment actions of alendronate, a nitrogen-containing bisphosphonate-prophylactic effects of rebamipide. *Curr Pharm Des* 2011; 17(16):1602-1611. doi: 10.2174/138161211796196927.
- Gomez Acotto C., Antonelli C., Flynn D., McDaid D., Roldan E.J. Upper gastrointestinal tract transit times of tablet and drinkable solution formulations of alendronate: a bioequivalence and a quantitative, randomized study using video deglutition. *Calcif Tissue Int*. 2012;91(5):325-334. doi: 10.1007/s00223-012-9639-9.
- Hodges L.A., Connolly S.M., Winter J., Schmidt T., Stevens H.N.E., Hayward M., Wilson C.G. Modulation of gastric pH by a buffered soluble effervescent formulation: a possible means of improving gastric tolerability of alendronate. *Int J Pharm*. 2012;432:57-62. doi: 10.1016/j.jipharm.2012.04.073.

## Информация об авторе:

Ершова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор кафедры терапии Института последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: yarosteoporosis@list.ru

## Information about the author:

Olga B. Ershova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Therapy, Institute of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: yarosteoporosis@list.ru