

Пероральные бисфосфонаты как терапия выбора у пациентов с умеренным риском переломов

Л.А. Марченкова[✉], ORCID: 0000-0003-1886-124X, e-mail: MarchenkovaLA@nmicrk.ru
 Е.В. Макарова, ORCID: 0000-0003-3767-8475, e-mail: rue-royal@inbox.ru

Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32

Резюме

У специалиста, занимающегося остеопорозом (ОП), сегодня есть доступ к качественным диагностическим алгоритмам, позволяющим определить риск переломов и необходимость назначения лечения, а также возможность выбрать современную лекарственную терапию, которая будет наиболее подходящей, максимально комфортной и безопасной. Такой современный алгоритм выбора терапии ОП основан на оценке степени риска перелома пациента, который определяется наличием и тяжестью перенесенных низкоэнергетических переломов, уровнем минеральной плотности кости (МПК), а также 10-летней вероятностью переломов по калькулятору FRAX.

Пациенты с умеренным риском остеопорозных переломов – наиболее спорная категория больных в отношении выбора и оценки прогноза лечения, поскольку они либо не имеют переломов в анамнезе, либо перенесли всего один низкоэнергетический перелом на фоне остеопении или нормальной МПК. В таких случаях в качестве стартовой терапии ОП рекомендуются пероральные бисфосфонаты (БФ) с планируемой длительностью лечения 5 лет. Алендровая кислота – наиболее известный и назначаемый пероральный БФ, отличающийся финансовой доступностью и благоприятным профилем клинической эффективности при лечении ОП.

Эффективность лечения пероральными БФ во многом определяется переносимостью препарата и приверженностью пациентов лечению. Нежелательные эффекты, особенно со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и отсутствие мотивации пациентов были признаны в качестве основных причин низкой приверженности терапии ОП. Благодаря низкой частоте развития нежелательных явлений и удобной для приема фармакологической форме, способствующим повышению комплаентности лечения, буферный раствор алендроната в растворимых шипучих таблетках может иметь предпочтения у больных с умеренным риском переломов. Солюбилизированный в буферном растворе алендронат в значительно меньшей степени контактирует со слизистой пищевода и желудка, минимизируя контакт между частицами препарата и слизистой оболочкой верхних отделов ЖКТ и уменьшая в итоге местный раздражающий эффект и вероятность возникновения гастро-эзофагеального рефлюкса.

Ключевые слова: остеопороз, алендронат, риск переломов, персонализированная медицина, комплаентность, нежелательные лекарственные явления

Для цитирования: Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Пероральные бисфосфонаты как терапия выбора у пациентов с умеренным риском переломов. *Медицинский совет*. 2020;(7):122–128. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-122-128.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oral bisphosphonates as the therapy of choice in patients with moderate risk of fractures

Larisa A. Marchenkova[✉], ORCID: 0000-0003-1886-124X, e-mail: MarchenkovaLA@nmicrk.ru
 Ekaterina V. Makarova, ORCID: 0000-0003-3767-8475, e-mail: rue-royal@inbox.ru

National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia

Abstract

Nowadays clinicians have access to high-quality diagnostic algorithms to determine the risk of fractures and the need for treatment, as well as the ability to choose the most advanced drug therapy that will be the most suitable, comfortable and safe for the patient with osteoporosis. This algorithm for the selection of therapy is based on an assessment of the fracture risk, which is determined by the presence and severity of low-energy fractures, the level of bone mineral density (BMD), and the 10-year probability of fractures.

Patients with a moderate risk of osteoporotic fractures are the most controversial category of patients regarding the choice and assessment of the prognosis of treatment, since they either have no history of fractures or have suffered only one low-energy fracture due to osteopenia or normal BMD. In such cases, oral bisphosphonates with a planned treatment duration of 5 years were recommended as starting therapy for osteoporosis. Alendronic acid is the most well-known and widely prescribed oral bisphosphonate, characterized by financial availability and a favorable profile of clinical efficacy in the treatment of osteoporosis.

The effectiveness of treatment with oral bisphosphonates is largely determined by the tolerability of the drug and patient adherence to treatment. Gastrointestinal side effects and the lack of patient motivation are the main reasons for the low adherence to anti-osteoporotic therapy. Due to the low incidence of adverse events and the convenient pharmacological form for enhancing treatment compliance, alendronate buffer solution in soluble effervescent tablets may be preferred in patients with a moderate risk of fractures. Solubilized in a buffer solution alendronate less contacts the mucous membrane of the esophagus and stomach, minimizing contact between the particles of the drug and the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract, and ultimately reducing the local irritating effect and the likelihood of gastroesophageal reflux.

Keywords: osteoporosis, alendronate, fracture risk, personalized medicine, compliance, adverse drug effects

For citation: Marchenkova L.A., Makarova E.V. Oral bisphosphonates as the therapy of choice in patients with moderate risk of fractures. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):122–128. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-122-128.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование методов диагностики в современной медицине и смещение концепции лечения заболеваний на их своевременную профилактику привело к тому, что выявляемость ряда нозологий значимо возросла. Важное место в структуре такой патологии занимает остеопороз (ОП), еще недавно не привлекавший внимания клиницистов, но на сегодняшний день носящий в развитых странах «титлу» безмолвной эпидемии [1–3]. Согласно эпидемиологическим прогнозам, к 2025 г. число переломов на фоне ОП у пожилых людей увеличится еще на 29% и составит 3,2 млн случаев, что повлечет увеличение расходов системы здравоохранения до 38,5 млрд евро ежегодно [4, 5]. Благодаря появлению и внедрению в клиническую практику рентгеновских абсорбциометров, позволяющих с высокой степенью точности оценить минеральную плотность кости (МПК), и калькулятора абсолютной 10-летней вероятности переломов FRAX® выявляемость ОП растет с каждым годом, причем повышается значение ранней диагностики и оценки рисков, еще до случившего первого перелома [3].

Параллельно с ростом заболеваемости ОП в мире повышается и потребность в разработке новых методов лечения этой патологии. Врачам, занимающимся лечением пациентов с ОП, в настоящее время доступен достаточно широкий спектр фармакологических препаратов, снижающих риск развития переломов: бисфосфонаты (БФ – алендронат, золедронат, ибандронат и ризедронат), моноклональное антитело – деносумаб, аналог человеческого паратиреоидного гормона – терипаратид. Имея весомую доказательную базу эффективности этих лекарственных средств при ОП, доктора способны оценить преимущества назначения каждого из них у разных категорий больных для формирования персонализированного подхода к лечению [2].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННЫМ РИСКОМ ПЕРЕЛОМОВ

Опираясь, с одной стороны, на результаты крупных клинических исследований, с другой, на персональные клинические данные пациента – анамнез, структура факторов риска, степень потери МПК, уровень биохимических показателей кальций-фосфорного обмена, наличие и характер перенесенных переломов, 10-летний риск переломов по калькулятору FRAX, наличие инвалидности и др., – врач должен выбрать наиболее подходящее фармакологическое средство для пациента с ОП.

Для облегчения этой задачи врачам первичного звена, экспертами Российской ассоциации по остеопорозу был разработан алгоритм выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи [6]. Согласно этому алгоритму [7] при выборе терапии клиницисту следует в первую очередь исходить из степени риска перелома

пациента, который определяется наличием и тяжестью перенесенных низкоэнергетических переломов, уровнем МПК, а также 10-летней вероятностью переломов по калькулятору FRAX [8].

Умеренный риск переломов определяется у пациентов с остеопорозом без переломов в анамнезе, у пациентов с указанием на перенесенный один низкоэнергетический перелом (кроме перелома позвонка или проксимального отдела бедренной кости) на фоне остеопении или нормальной МПК или при 10-летнем риске основных остеопорозных переломов по FRAX ниже 30%. В этих случаях в качестве стартовой терапии ОП рекомендуются пероральные БФ с планируемой длительностью лечения 5 лет. При наличии противопоказаний к пероральным БФ или при низкой комплаентности пациента лечение рекомендуется начинать сразу с парентеральных антирезорбтивных препаратов (золедроновая кислота, ибандронат или деносумаб).

При достижении клинического эффекта терапии БФ у пациента с умеренным риском переломов можно рассмотреть вопрос об инициации «лекарственных каникул» с обязательным динамическим наблюдением. Если эффект терапии не достигнут, лечение пероральными БФ можно продолжить до 10 лет, парентеральными – до 6 лет [8, 9].

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЕНДРОНАТА ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

Алендроновая кислота – наиболее известный и назначаемый пероральный БФ, отличающийся финансовой доступностью и благоприятным профилем клинической эффективности при лечении ОП [10]. Согласно позиции министерства здравоохранения Великобритании, стоимость лечения алендронатом в течение 12 месяцев соответствует социально приемлемому диапазону для получения адекватного уровня качества жизни в течение этого времени [11].

Данные рандомизированных клинических исследований с уровнем доказательности А, равно как и широкий многолетний опыт применения алендроновой кислоты в клинической практике, подтвердили ее эффективность в снижении вероятности переломов у пациентов с ОП [12–14]. Результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования FIT (Fracture Intervention Trial) продемонстрировали, что терапия алендронатом способствует существенному снижению риска основных локализаций переломов на фоне ОП, независимо от его степени тяжести и наличия переломов в анамнезе. В выборке постменопаузальных женщин, перенесших компрессионные переломы тел позвонков на фоне остеопении или ОП и лечившихся алендронатом в течение трех лет, относительный риск переломов проксимального отдела бедренной кости снижался на 51%, переломов позвонков – на 55%, предплечья – на 48% в сравнении с группой плацебо ($p < 0,05$) [12]. Авторами исследования FIT сделан вывод, что для предотвращения одного нового компрессионного перелома позвонка

необходимо пролечить алендроновой кислотой 8 женщин с ОП, осложненным переломами, или 29 пациенток с ОП без предшествующих переломов [13]. По результатам работы Black D.M. et al. четыре года непрерывной терапии алендронатом ассоциируются со снижением риска клинических (сопровождающихся выраженным болевым синдромом) переломов позвонков на 36% в сравнении с плацебо. Вероятность развития компрессионных деформаций позвонков, фиксируемых только на рентгенограммах, снижается на 44% [12], риск перелома бедренной кости – на 50% [13]. Даже в выборке лиц с остеопенией – наиболее спорном контингенте больных в отношении назначения патогенетического лечения – назначение алендроновой кислоты значительно снижает риск появления новых низкотравматических переломов позвонков [15].

Опираясь на исследование FIT, можно утверждать, что у женщин с постменопаузальным ОП и остеопенией алендронат эффективно повышает МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости, снижает риск переломов осевого скелета и периферических переломов [15].

Препараты алендроновой кислоты доказали свою эффективность в отношении предотвращения новых переломов не только у женщин, но и у мужчин с ОП [16]. В исследовании 2000 г. Orwoll E. et al. было показано, что назначение алендроната в течение двух лет мужчинам с ОП способствует активному приросту МПК во всех отделах скелета: на $7,1 \pm 0,3\%$ в поясничном отделе позвоночника и на $2,5 \pm 0,4\%$ в шейке бедренной кости [17]. Назначение алендроната также обосновано в случаях вторичного глюкокортикоидного ОП и при потере МПК на фоне применения антиандрогенных или антиэстрогенных препаратов [18, 19].

Согласно последним рекомендациям, лечение алендронатом следует планировать на пять лет [20]. Прием препарата в течение более длительного периода времени может быть рекомендован пациентам с высоким риском новых переломов при условии хорошей эффективности терапии алендронатом [16].

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ КАК ФАКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫМИ БИСФОСФОНАТАМИ

Приверженность лечению – фактор, имеющий немаловажное значение для успешности любой лекарственной терапии. В случае низкой приверженности пациента лекарственному препарату ожидаемый клинический эффект с высокой степенью вероятности не будет достигнут и результат окажется неудовлетворительным. Плохая приверженность терапии ОП ассоциируется со слабым ее влиянием на процессы костного ремоделирования и недостаточным приростом МПК и, как следствие, с возникновением новых переломов, связанным с ними снижением качества жизни, временной или даже стойкой утратой трудоспособности, повышением вероятности госпитализации в стационар, ростом финансовых затрат на медицинскую помощь и реабилитацию [21–23].

Проблема низкой приверженности терапии ОП изучена во многих странах. В Дании полностью соблюдают рекомендации по приему антиостеопоротической терапии только 56,6% пациентов, 4,7% соблюдают режим приема, но преждевременно прерывают терапию, а 38,7% полностью не комплаентны. Важно отметить, что преждевременное прекращение лечения антирезорбтивными средствами приносит гораздо больший ущерб в социально-экономическом плане, чем нерегулярный, но длительный прием препарата [24]. По данным шведских авторов, до 50% пациентов ОП, приступивших к лечению, бросают его в течение первого года. Анализ исходов лечения ОП в шведской популяции показал, что вероятность развития переломов на фоне терапии обратно зависит от длительности лечения ОП [25]. По данным мультицентрового анализа, проведенного в 2008 г. Лесняк О.М. с соавт., только 14% больных ОП в нашей стране начинают лечение антирезорбтивными или костно-анаболическими препаратами, и 16% из них уже через 3–6 месяцев после старта терапии ее прекращают. Лишь 40% пациентов, лечившихся по поводу ОП более 6 месяцев, соблюдали рекомендации врача и не пропускали прием лекарственных средств [26].

Результаты анкетного опроса пациентов, поступающих на медицинскую реабилитацию в ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, показали, что только 58,5% опрошенных с установленным ранее диагнозом ОП получали лечение, но в 69,0% случаев терапия осуществлялась только препаратами кальция и (или) витамина D. Хотя 31,0% пациентов с ОП и высоким риском переломов заявили, что получают антиостеопоротическую терапию, реально принимали препараты, влияющие на метаболизм костной ткани, 12,3% таких больных [27].

В России, как и в других странах, низкая приверженность наиболее актуальна для терапии пероральными БФ. Так, в проспективном многоцентровом исследовании применения алендроновой кислоты в таблетированной форме 70 мг 1 раз в неделю в течение двух лет у 373 женщин с постменопаузальным ОП через 6 месяцев от лечения отказалось 46% из них, а через два года продолжало терапию не более 30% [28]. Среди причин отказа от приема алендроната у 28,6% участниц исследования стала замена алендроната на другой препарат, у 8,8% – возникновение нежелательных реакций, 8,0% отметили неудобство приема таблеток. В итоге неудовлетворительный комплаенс, когда было принято менее 80% предписанных таблеток, негативно влиял как на прирост МПК, так и на динамику показателей качества жизни и социальной активности [28]. В исследовании Coorer et al. сделаны аналогичные выводы: через 6 месяцев лечения таблетированным алендронатом в дозировке 70 мг 1 раз в неделю продолжают прием не более 40% больных [29]. Важно отметить, что значимое снижение риска переломов на фоне приема алендроновой кислоты достигается только при приеме больным не менее 50% рекомендованной дозы препарата, но максимальный клинический эффект возможен лишь при комплаентности более 75% [30].

ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТЫ ПЕРОРАЛЬНЫХ БИСФОСФОНАТОВ КАК ФАКТОР УХУДШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

При оценке причин несистемного приема таблеток и преждевременного прекращения лечения нельзя не учитывать фактор переносимости терапии и частоту развития побочных реакций. Нежелательные эффекты, особенно со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и отсутствие мотивации пациентов были признаны в качестве основных причин низкой приверженности терапии ОП.

Осложнения со стороны ЖКТ после приема БФ были описаны как в рамках экспериментальных исследований на животных, так и в клинических испытаниях [31]. Ранние исследования по БФ демонстрируют низкую частоту и степень тяжести нежелательных явлений со стороны ЖКТ [32], однако позже De Groen et al. в своей работе сообщил о трех случаях развития эрозивного эзофагита у пациентов на фоне терапии пероральными БФ [33].

БФ представляют собой крупные молекулы с очень низкой липофильностью, в связи с чем их транспорт через слизистую оболочку ЖКТ затруднен [34]. Вследствие особенности молекулярной структуры БФ их абсорбция происходит только через межклеточное пространство и крайне медленно, в результате чего возникает отек и воспаление тканей. Имеет значение и то, что БФ химически относятся к группе кислот (например, алендроновая кислота) и обладают за счет этого характерными раздражающими свойствами [35].

Peter et al. [36] провели систематический обзор данных исследований переносимости терапии алендронатом у животных и человека и выделили три патофизиологические гипотезы возникновения осложнений на уровне верхних отделов ЖКТ:

- 1) прямой раздражающий эффект алендроната на слизистую из-за медленного прохождения препарата по пищеводу и слабого всасывания, что подтверждается выявлением повреждений на слизистой оболочке проксимальной или средней трети пищевода у лиц, принимающих алендронат [34];
- 2) рефлюкс кислотного содержимого желудка после приема таблетки БФ, усугубляющий вышеописанное раздражение (в лабораторных исследованиях подтверждено, что молекула алендроната при физиологическом значении pH желудка 1–2 превращается в свободную кислоту [34, 35];
- 3) пероральный прием БФ может вызвать усиление имеющегося у пациента гастро-эзофагеального рефлюкса, особенно при нарушении правил приема препарата, например когда пациент лег после приема таблетки.

Среди других частых нежелательных явлений при лечении БФ со стороны ЖКТ отмечаются боли в животе, диспепсические расстройства (запор, диарея, метеоризм), дисфагия, изжога. Также требуют внимания другие, крайне редкие, но серьезные осложнения: развитие стриктур и рак пищевода.

Согласно инструкции, все таблетированные формы БФ рекомендовано принимать утром натощак, как минимум за полчаса до первого приема пищи, запивая стаканом чистой воды, а после приема не менее получаса поддерживать вертикальное положение. Перед назначением перорального БФ врачу следует тщательно изучить анамнез больного на предмет наличия сопутствующих заболеваний ЖКТ [37].

Важно отметить, что в крупных исследованиях доказана более высокая частота нежелательных побочных реакций на фоне приема дженерических производных БФ в сравнении с оригинальными препаратами [38]. В работе канадских авторов среди больных ОП, лечившихся оригинальным алендронатом, но затем перешедших на его дженерики, возрастали зарегистрированные случаи побочных эффектов, что приводило к падению комплаенса и отказу от приема лекарства [39]. Исследователями из Швеции был отмечен более низкий комплаенс при терапии дженериками алендроната в сравнении с оригинальной молекулой [40]. Существует мнение, что причина – в меньшей стабильности таблеток дженериков, что приводит к их быстрому растворению в ЖКТ и выделению кислоты, которая, в свою очередь, раздражает слизистую и провоцирует воспалительный процесс [36].

Потребность разработать препарат с более мягким действием на эпителий слизистой, способный снизить частоту осложнений со стороны гастроинтестинальной системы, привела к появлению новой формы алендроновой кислоты.

БИНОСТО® – НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА АЛЕНДРОНАТА

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке присутствует форма алендроната в виде шипучих таблеток, растворимых в воде (Биносто, производство «СвиссКо Сервисез АГ», Швейцария). После растворения шипучей таблетки в стакане воды образуется буферный щелочной раствор, который за счет высокого уровня pH способен нейтрализовать кислотность желудочного сока и снизить степень раздражения. Солюбилованный в буферном растворе алендронат в значительно меньшей степени контактирует со слизистой пищевода и желудка, минимизируя контакт между частицами препарата и слизистой оболочкой верхних отделов ЖКТ и уменьшая в итоге местный раздражающий эффект и вероятность возникновения гастро-эзофагеального рефлюкса. Все это ведет к значимому уменьшению числа нежелательных явлений со стороны пищевода и желудка [40] при использовании аналогичной дозы и режима дозирования (70 мг 1 раз в неделю).

Группой исследователей из Великобритании [41] проведено открытое рандомизированное клиническое исследование на выборке из 12 здоровых женщин, целью которого было сравнение различий в показателях pH среды желудка при использовании обычных пероральных лекарственных форм алендроната и растворимых шипучих таблеток. В эксперименте ученые сравнивали

скорость опорожнения желудка и уровень его pH после перорального приема таблетированной формы в одной группе и буферного раствора алендроната в другой. Выявлено, что шипучая лекарственная форма быстро и полностью проникала в желудок, не задерживаясь в пищеводе, а уровень pH желудочного сока поднимался выше 3,0, тогда как на фоне стандартных таблеток значения pH соответствовали кислой среде, а препарат оставался в нижней трети пищевода длительное время [41].

По результатам исследований биоэквивалентности шипучая растворимая форма подтвердила соответствие оригинальной алендроновой кислоте [42]. В 2012 г. препарат вышел на фармацевтический рынок США и стал успешно применяться у больных ОП. В 2016 г. шипучая растворимая форма алендроната была одобрена в странах Евросоюза, Африки и Азии.

Благодаря своим уникальным свойствам Биносто® является разумной альтернативой стандартным таблетированным формам и за счет снижения вероятности развития побочных реакций способствует высокой комплаентности пациентов с ОП. У пациентов с умеренным риском переломов (то есть с неосложненным ОП, или с перенесенным одним малым периферическим переломом на фоне остеопении, или с 10-летним риском основных остеопорозных переломов по FRAX ниже 30%), у

которых с позиций оценки соотношения эффективности/стоимость в качестве стартового лечения рекомендуются пероральные БФ [43], шипучая растворимая форма алендроната может стать терапией выбора [1, 2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный алгоритм выбора терапии ОП основан на оценке степени риска перелома, который определяется наличием и тяжестью перенесенных низкоэнергетических переломов, уровнем МПК, а также 10-летней вероятностью переломов по FRAX. Согласно этому алгоритму, в качестве стартовой терапии пациентам с умеренным риском переломов рекомендуются пероральные БФ, эффективность которых во многом определяется переносимостью и приверженностью пациентов лечению. Благодаря низкой частоте развития нежелательных явлений и удобной для приема фармакологической форме, способствующим повышению комплаентности лечения, буферный раствор алендроната в растворимых шипучих таблетках может быть предпочтителен у больных с умеренным риском переломов.



Поступила / Received 10.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.03.2020

Принята в печать / Accepted 21.03.2020

Список литературы

- Kanis J.A., Harvey N.C., McCloskey E., Bruyère O., Veronese N., Lorentzon M. et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31:1–12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3.
- Piscitelli P., Chitano G., Greco M., Benvenuto M., Sbenaglia E., Coli G. et al. Pharmaco-economic issues in the treatment of severe osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2010;7(1):61–64. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22461294-pharmaco-economic-issues-in-the-treatment-of-severe-osteoporosis>.
- Насонов Е.Л. (ред.) *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
- Strom O., Borgstrom F., Kanis J.A., Compston J., Cooper C., McCloskey E.V., Jonsson B. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2011;6:59–155. doi: 10.1007/s11657-011-0060-1.
- Kanis J.A., Adams J., Borgstrom F., Cooper C., Jonsson A., Preedy D. et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone.* 2008;42(1):4–15. doi: 10.1016/j.bone.2007.10.019.
- Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю., Ершова О.Б., Зоткин Е.Г., Марченкова Л.А. et al. 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;22(1):57–65. doi: 10.17116/profmed20192201157.
- Piscitelli P., Auriemma R., Neglia C., Migliore A. Alendronate: new formulations of an old and effective drug to improve adherence avoiding upper gastrointestinal side effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(24):3788–3796. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25555868-alendronate-new-formulations-of-an-old-and-effective-drug-to-improve-adherence-avoiding-upper-gastrointestinal-side-effects>.
- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирыкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии.* 2017;63(6):392–426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.
- Adler R.A., El-Hajj Fuleihan G., Bauer D.C., Camacho P.M., Clarke B.L., Clines G.A. et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):16–35. doi: 10.1002/jbmr.2708.
- Hagsten B., Svensson O., Gardulf A. Health-related quality of life and self-reported ability concerning ADL and IADL after hip fracture: a randomized trial. *Acta Orthop.* 2006;77(1):114–119. doi: 10.1080/17453670610045786.
- Khalid S., Calderón-Larrañaga S., Hawley S., Ali S., Judge A., Arden N., et al. Comparative anti-fracture effectiveness of different oral anti-osteoporosis therapies based on "real-world" data: a meta-analysis of propensity-matched cohort findings from the UK Clinical Practical Research Database and Catalan SIDIAP Database. *Clinical Epidemiology.* 2018;10:1417–1431. doi: 10.2147/CLEP.S164112.
- McNabb B.L., Vittinghoff E., Schwartz A.V., Eastell R., Bauer D.C., Ensrud K. et al. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate. *J Bone Miner Res.* 2013;28(6):1319–1327. doi: 10.1002/jbmr.1864.
- Levis S., Quandt S.A., Thompson D., Scott J., Schneider D.L., Ross P.D. et al. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(3):409–415. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50102.x.
- Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Schwartz A.V., Cauley J.A. 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.
- Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B., Cauley J.A., Thompson D.E., Nevitt M.C. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *The Lancet.* 1996;348(9041):1535–1541. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07088-2.
- Black D.M., Bauer D.C., Schwartz A.V., Cummings S.R., Rosen C.J. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? *N Engl J Med.* 2012;366(22):2051–2055. doi: 10.1056/NEJMp1202623.
- Orwoll E., Ettinger M., Weiss S., Miller P., Kendler D., Graham J. et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000;343(9):604–610. doi: 10.1056/NEJM200008313430902.
- Greenspan S.L., Nelson J.B., Trump D.L., Resnick N.M. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(6):416–424. doi: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00006.
- Lespessailles E. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: efficacy and tolerability. *Joint Bone Spine.* 2013;80(3):258–264. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.08.005.
- Sawka A.M., Papaioannou A., Adachi J.D., Gafni A., Hanley D.A., Thabane L. Does alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-analysis

- incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005;6:39. doi: 10.1186/1471-2474-6-39.
21. Kanis J.A., Cooper C., Hilgismann M., Rabenda V., Reginster J.-Y., Rizzoli R. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;22(10):2565–2573. doi: 10.1007/s00198-011-1668-0.
 22. Siris E., Harris S.T., Rosen C.J., Barr C.E., Arvensen J.N., Abbott T.A., Silverman S. 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;81(8):1013–1022. doi: 10.4065/81.8.1013.
 23. Soong Y.-K., Tsai K.-S., Huang H.-Y., Yang R.-S., Chen J.-F., Wu P. C.-H., Huang K.-E. Risk of refracture associated with compliance and persistence with bisphosphonate therapy in Taiwan. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):511–521. doi: 10.1007/s00198-012-1984-z.
 24. Hansen C., Pedersen B.D., Eriksen S.A., Gerstoft F., Vestergaard P. Subjects with osteoporosis to remain at high risk for fracture despite benefit of prior bisphosphonate treatment – a Danish case-control study. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):321–328. doi: 10.1007/s00198-016-3720-6.
 25. Landfeldt E., Ström O., Robbins S., Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures – the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporos Int.* 2012;23(2):433–443. doi: 10.1007/s00198-011-1549-6.
 26. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2010;48(5):14–18. doi: 10.14412/1995-4484-2010-725.
 27. Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Герасименко М.Ю. Распространенность остеопороза, ассоциирующихся с ним переломов и уровня информированности по проблеме среди пациентов, проходящих медицинскую реабилитацию. *Лечащий врач.* 2020;(2):54–57. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2020/02/15437500/>
 28. Марченкова Л.А., Древаль А.В., Прохорова Е.А., Лосева В.А. Приверженность больных постменопаузальным остеопорозом комбинированной терапии алендронатом натрия и колекальциферолом и ее влияние на эффективность лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2014;(4):22–29. doi: 10.14341/probl201460422-29.
 29. Cooper A., Drake J., Brankin E. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(8):896–905. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01059.x.
 30. Siris E.S., Selby P.L., Saag K.G., Borgstrom F., Herings R.M., Silverman S.L. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med.* 2009;122(2):53–513. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.002.
 31. Abraham S.C., Cruz-Correa M., Lee L., Yardley J.H., Wu T.T. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol.* 1999;12(12):1152–1157. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10619269-alendronate-associated-esophageal-injury-pathologic-and-endoscopic-features>.
 32. Lufkin E.G., Argueta R., Whitaker M.D., Cameron A.L., Wong V.H., Egan K.S. et al. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):320–322. doi: 10.1007/BF01622190.
 33. De Groen P.C., Lubbe D.F., Hirsch L.J., Daifotis A., Stephenson W., Freedholm D. et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1016–1021. doi: 10.1056/NEJM199610033351403.
 34. Gertz B.J., Holland S.D., Kline J.E., Matuszewski B.K., Porras A.G. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteopor Int.* 1993;3:13–16. doi: 10.1007/BF01623002.
 35. Argenzio R.A., Eisemann J. Mechanisms of acid injury in porcine gastroesophageal mucosa. *Am J Vet Res.* 1996;57(4):564–573. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8712526-mechanisms-of-acid-injury-in-porcine-gastroesophageal-mucosa>.
 36. 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.
 37. Epstein S., Geusens R., Fisher J.E., Hill S., Roy S., Rodan G. et al. Desintegration profiles of alendronate formulations: implications for clinical safety and efficacy. *J Applied Res.* 2005;5(2):253–265. Available at: <https://jrnlappliedresearch.com/articles/Vol5Iss2/Epstein.pdf>.
 38. Kanis J.A., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Ringe J.-D., Adachi J.D., Hilgismann M. et al. A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23:213–221. doi: 10.1007/s00198-011-1796-6.
 39. Grima D.T., Papaioannou A., Airia P., Ioannidis G., Adachi J.D. Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:68. doi: 10.1186/1471-2474-11-68.
 40. Ström O., Landfeldt E. The association between automatic generic substitution and treatment persistence with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2012;23(8):2201–2209. doi: 10.1007/s00198-011-1850-4.
 41. 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.ijpharm.2012.04.073.
 42. 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.

References

1. Kanis J.A., Harvey N.C., McCloskey E., Bruyère O., Veronese N., Lorentzon M. et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31:1–12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3.
2. Piscitelli P., Chitano G., Greco M., Benvenuto M., Sbenaglia E., Coli G. et al. Pharmaco-economic issues in the treatment of severe osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2010;7(1):61–64. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22461294-pharmaco-economic-issues-in-the-treatment-of-severe-osteoporosis>.
3. Nasonov E.L. (ed.). *Russian clinical recommendations. Rheumatology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
4. Strom O., Borgstrom F., Kanis J.A., Compston J., Cooper C., McCloskey E.V., Jonsson B. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2011;6:59–155. doi: 10.1007/s11657-011-0060-1.
5. Kanis J.A., Adams J., Borgstrom F., Cooper C., Jonsson A., Preedy D. et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone.* 2008;42(1):4–15. doi: 10.1016/j.bone.2007.10.019.
6. Mazurov V.I., Lesnyak O.M., Belova K.Yu., Ershova O.B., Zotkin E.G., Marchenkova L.A. et al. 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. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health = Profilakticheskaya meditsina.* 2019;22(1):57–65. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20192201157.
7. Piscitelli P., Auriemma R., Neglia C., Migliore A. Alendronate: new formulations of an old and effective drug to improve adherence avoiding upper gastrointestinal side effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(24):3788–3796. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25555868-alendronate-new-formulations-of-an-old-and-effective-drug-to-improve-adherence-avoiding-upper-gastrointestinal-side-effects>.
8. Mel'nichenko G.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Troptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V., et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology.* 2017;63(6):392–426. (In Russ.) doi: 10.14341/probl2017636392-426.
9. Adler R.A., El-Hajj Fuleihan G., Bauer D.C., Camacho P.M., Clarke B.L., Clines G.A. et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):16–35. doi: 10.1002/jbmr.2708.
10. Hagsten B., Svensson O., Gardulf A. Health-related quality of life and self-reported ability concerning ADL and IADL after hip fracture: a randomized trial. *Acta Orthop.* 2006;77(1):114–119. doi: 10.1080/17453670610045786.
11. Khalid S., Calderón-Larrañaga S., Hawley S., Ali S., Judge A., Arden N., et al. Comparative anti-fracture effectiveness of different oral anti-osteoporosis therapies based on "real-world" data: a meta-analysis of propensity-matched cohort findings from the UK Clinical Practical Research Database and Catalan SIDIAP Database. *Clinical Epidemiology.* 2018;10:1417–1431. doi: 10.2147/CLEP.S164112.
12. McNabb B.L., Vittinghoff E., Schwartz A.V., Eastell R., Bauer D.C., Ensrud K. et al. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate. *J Bone Miner Res.* 2013;28(6):1319–1327. doi: 10.1002/jbmr.1864.
13. Levis S., Quandt S.A., Thompson D., Scott J., Schneider D.L., Ross P.D. et al. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(3):409–415. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50102.x.
14. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Cauley J.A. et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treat-

- ment: the fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(24):2927–2938. doi: 10.1001/jama.296.24.2927.
15. Black D.M., Cummings S.R., Karf D.B., Cauley J.A., Thompson D.E., Nevitt M.C. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *The Lancet*. 1996;348(9041):1535–1541. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07088-2.
 16. Black D.M., Bauer D.C., Schwartz A.V., Cummings S.R., Rosen C.J. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? *N Engl J Med*. 2012;366(22):2051–2053. doi: 10.1056/NEJMp1202623.
 17. Orwoll E., Ettinger M., Weiss S., Miller P., Kendler D., Graham J. et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2000;343(9):604–610. doi: 10.1056/NEJM200008313430902.
 18. Greenspan S.L., Nelson J.B., Trump D.L., Resnick N.M. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(6):416–424. doi: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00006.
 19. Lespessailles E. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: efficacy and tolerability. *Joint Bone Spine*. 2013;80(3):258–264. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.08.005.
 20. Sawka A.M., Papaioannou A., Adachi J.D., Gafni A., Hanley D.A., Thabane L. Does alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-analysis incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women. *BMC Musculoskelet Disord*. 2005;6:39. doi: 10.1186/1471-2474-6-39.
 21. Kanis J.A., Cooper C., Hiligsmann M., Rabenda V., Reginster J.-Y., Rizzoli R. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011;22(10):2565–2573. doi: 10.1007/s00198-011-1668-0.
 22. Siris E., Harris S.T., Rosen C.J., Barr C.E., Arvensen J.N., Abbott T.A., Silverman S. 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;81(8):1013–1022. doi: 10.4065/81.8.1013.
 23. Soong Y.-K., Tsai K.-S., Huang H.-Y., Yang R.-S., Chen J.-F., Wu P. C.-H., Huang K.-E. Risk of refracture associated with compliance and persistence with bisphosphonate therapy in Taiwan. *Osteoporos Int*. 2013;24(2):511–521. doi: 10.1007/s00198-012-1984-z.
 24. Hansen C., Pedersen B.D., Eriksen S.A., Gerstoft F., Vestergaard P. Subjects with osteoporosis to remain at high risk for fracture despite benefit of prior bisphosphonate treatment – a Danish case-control study. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):321–328. doi: 10.1007/s00198-016-3720-6.
 25. Landfeldt E., Ström O., Robbins S., Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures – the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporos Int*. 2012;23(2):433–443. doi: 10.1007/s00198-011-1549-6.
 26. Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. Osteoporosis in the Russian Federation: Problems and Perspectives. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(5):14–18. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2010-725.
 27. Marchenkova L.A., Makarova E.V., Gerasimenko M.Yu. Prevalence of osteoporosis, associated fractures, and level of knowledge about this problem among the patients undergoing medical rehabilitation. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2020;(2):54–57. (In Russ.) Available <https://www.lvrach.ru/2020/02/15437500/>
 28. Marchenkova L.A. Deval A.V., Prokhorova E.A., Loseva V.A. The adherence of postmenopausal osteoporosis patients to therapy with combination medication contains alendronic acid and colecalciferol and its impact on the effectiveness of treatment. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2014;(4):22–29. doi: 10.14341/probl201460422-29.
 29. Cooper A., Drake J., Brankin E. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):896–905. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01059.x.
 30. Siris E.S., Selby P.L., Saag K.G., Borgstrom F., Herings R.M., Silverman S.L. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med*. 2009;122(2):S3–S13. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.002.
 31. Abraham S.C., Cruz-Correa M., Lee L., Yardley J.H., Wu T.T. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol*. 1999;12(12):1152–1157. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10619269-alendronate-associated-esophageal-injury-pathologic-and-endoscopic-features>.
 32. Lufkin E.G., Argueta R., Whitaker M.D., Cameron A.L., Wong V.H., Egan K.S. et al. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporos Int*. 1994;4(6):320–322. doi: 10.1007/BF01622190.
 33. De Groen P.C., Lubbe D.F., Hirsch L.J., Daifotis A., Stephenson W., Freedholm D. et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1016–1021. doi: 10.1056/NEJM199610033351403.
 34. Gertz B.J., Holland S.D., Kline W.F., Matuszewski B.K., Porras A.G. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteopor Int*. 1993;3:13–16. doi: 10.1007/BF01623002.
 35. Argenzio R.A., Eisemann J. Mechanisms of acid injury in porcine gastroesophageal mucosa. *Am J Vet Res*. 1996;57(4):564–573. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8712526-mechanisms-of-acid-injury-in-porcine-gastroesophageal-mucosa>.
 36. 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.
 37. Epstein S., Geusens R., Fisher J.E., Hill S., Roy S., Rodan G. et al. Desintegration profiles of alendronate formulations: implications for clinical safety and efficacy. *J Applied Res*. 2005;5(2):253–265. Available at: <https://jrnlappliedresearch.com/articles/Vol5Iss2/Epstein.pdf>.
 38. Kanis J.A., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Ringe J.-D., Adachi J.D., Hiligsmann M. et al. A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23:213–221. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1796-6>.
 39. Grima D.T., Papaioannou A., Airia P., Ioannidis G., Adachi J.D. Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:68. doi: 10.1186/1471-2474-11-68.
 40. Ström O., Landfeldt E. The association between automatic generic substitution and treatment persistence with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2012;23(8):2201–2209. doi: 10.1007/s00198-011-1850-4.
 41. 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.ijpharm.2012.04.073.
 42. 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.

Информация об авторах:

Марченкова Лариса Александровна, к.м.н., заведующая отделом соматической реабилитации, активного долголетия и репродуктивного здоровья, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; e-mail: MarchenkovaLA@nmicrk.ru

Макарова Екатерина Владимировна, научный сотрудник отдела соматической реабилитации, активного долголетия и репродуктивного здоровья, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; e-mail: rue-royal@inbox.ru

Information about the authors:

Larisa A. Marchenkova, Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Somatic Rehabilitation, Active Longevity and Reproductive Health, Lead Researcher, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; e-mail: MarchenkovaLA@nmicrk.ru

Ekaterina V. Makarova, Researcher, Department of Somatic Rehabilitation, Active Longevity and Reproductive Health, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; e-mail: rue-royal@inbox.ru