

Остеопороз у женщин в менопаузе/постменопаузе: что делать?

Е.В. Кульчавеня^{1,2,3✉}, ORCID: 0000-0001-8062-7775, e-mail: urotub@yandex.ru

Л.С. Трейвиш³, ORCID: 0000-0002-5435-2955, e-mail: ms.lubov_tr@mail.ru

В.В. Прокудина³, ORCID: 0000-0001-7210-8764, e-mail: pvasilina_83@mail.ru

¹ Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза; 630040, Россия, Новосибирск, Охотская улица, д. 81а

² Новосибирский государственный медицинский университет; 630099, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

³ Медицинский центр «Авиценна»; 630099, Россия, Новосибирск, проспект Дмитрова, д. 7

Резюме

Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по проблеме остеопороза, описаны принципы подхода к диагностике и лечению этого заболевания.

Вероятность перелома позвонка должна предполагаться, если в анамнезе имеется потеря роста на 4 см и более, появившийся кифоз у пациентов, получавших длительную терапию глюкокортикоидами, при минеральной плотности костной ткани (МПК) менее 2,5 балла.

В лечении больных остеопорозом на начальном этапе стараются ограничиться немедикаментозными мерами, советуя изменить образ жизни и диету, повысить поступление с пищей витамина D и кальция, оптимизировать физические нагрузки. Однако основное место в профилактике и лечении остеопороза у женщин в постменопаузе занимает медикаментозная терапия, с помощью которой риск переломов может быть снижен на 70%: бисфосфонаты, препараты, полученные из паратиреоидного гормона, деносумаб и селективные модуляторы рецептора эстрогена. Начинать терапию в большинстве случаев целесообразно с пероральных бисфосфонатов. Они являются мощными ингибиторами резорбции костей и действуют путем уменьшения активности остеокластов и увеличения их апоптоза. В 2020 г. закончился срок патентной защиты основных оригинальных бисфосфонатов и появились дженерики российского производства: Резовива (ибандроновая кислота 3 мг для внутривенного введения 1 раз в 3 мес.) и Остеостатикс (золедроновая кислота 5 мг 100 мл раствора для внутривенного капельного введения 1 раз в год). После 3–5 лет лечения бисфосфонатом лечение следует пересмотреть. Риск повторного перелома необходимо повторно оценить после возникновения травмы. Риск новых переломов увеличивается у пациентов, прекращающих лечение. Результаты исследований позволили рекомендовать ибандронат как препарат первой линии у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Исследования по сравнению периодического внутривенного введения ибандроната с ежедневным пероральным лечением у женщин с постменопаузальным остеопорозом позволили рекомендовать внутривенное введение ибандроната в дозе 3 мг каждые 3 мес. как предпочтительную терапию.

Ключевые слова: остеопороз, постменопауза, менопауза, бисфосфонаты, ибандронат, ибандроновая кислота

Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Трейвиш Л.С., Прокудина В.В. Остеопороз у женщин в менопаузе/постменопаузе: что делать? *Медицинский совет.* 2020;(21):200–209. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-200-209.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Osteoporosis in women in menopause/postmenopause: what to do?

Ekaterina V. Kulchavenya^{1,2,3✉}, ORCID: 0000-0001-8062-7775, e-mail: urotub@yandex.ru

Lyubov S. Treyvish³, ORCID: 0000-0002-5435-2955, e-mail: ms.lubov_tr@mail.ru

Vasilina V. Prokudina³, ORCID: 0000-0001-7210-8764, e-mail: pvasilina_83@mail.ru

¹ Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis; 81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia

² Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630099, Russia

³ "Avicenna" Medical Center; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630099, Russia

Abstract

An analytical review of domestic and foreign literature on the problem of osteoporosis was performed, and the principles of the approach to diagnosis and treatment of this disease are described.

The probability of vertebral fracture should be assumed if there is a history of growth loss of 4 cm or more, the appearance of kyphosis in patients who received long-term therapy with glucocorticoids, with bone mineral density (BMD) less than 2.5 points. In the treatment of patients with osteoporosis at the initial stage there is a tendency to limit oneself to non-drug measures, advising to change lifestyle and diet, to increase intake of vitamin D and calcium with food, to optimize physical activity. However, the main place in the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women is occupied by medication therapy, which can reduce the risk of fractures by 70%: bisphosphonates, drugs derived from parathyroid hormone, denosumab and selective estrogen receptor modulators. It is advisable to start therapy with oral bisphosphonates in most cases. They are powerful inhibitors of bone resorption and act by reducing the activity of osteoclasts and increasing their apoptosis. In 2020, the patent protection period of the main original bisphosphonates expired and generics of Russian production appeared: Rezoviva (ibandronic acid 3 mg

for intravenous injection once every 3 months) and Osteostatic (zoledronic acid 5 mg 100 ml solution for intravenous drip once a year). After 3–5 years of bisphosphonate treatment, treatment should be reconsidered. The risk of recurrent fractures should be reassessed after the injury occurs. The risk of new fractures increases in patients who stop treatment. Study results have recommended ibandronate as a first-line drug in women with postmenopausal osteoporosis. Studies comparing intermittent intravenous ibandronate administration with daily oral treatment in women with postmenopausal osteoporosis allowed to recommend intravenous ibandronate at a dose of 3 mg every 3 months as the preferred therapy.

Keywords: osteoporosis, therapy, postmenopause, bisphosphonates, ibandronate

For citation: Kulchavenya E.V., Treyvish L.S., Prokudina V.V. Osteoporosis in women in menopause/postmenopause: what to do? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):200–209. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-200-209.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), остеопороз определяется как «заболевание, характеризующееся низкой костной массой и ухудшением микроархитектуры костной ткани, ведущим к повышенной хрупкости костей и, как следствие, к увеличению риска переломов». Позже ВОЗ уточнила: «Критерий остеопороза – снижение показателя минеральной плотности костной ткани (МПК) Т до -2,5 и ниже» [1]. Национальный институт здравоохранения США и Международный фонд остеопороза обновили предыдущие определения, заявив, что «остеопороз – это заболевание скелетной системы, характеризующееся пониженной механической выносливостью костей, что увеличивает риск переломов» [2]. Конференция, посвященная проблемам диагностики и лечения остеопороза, предложила свое определение: «Остеопороз – это системное заболевание скелета, характеризующееся низкой плотностью кости и ухудшением микроархитектуры костной ткани с последующим увеличением хрупкости кости и предрасположенности к переломам» [3].

СОЦИАЛЬНОЕ И МЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороз имеет большое медицинское и социальное значение. В настоящее время в Российской Федерации остеопорозу подвержены около 14 млн человек, что составляет 10% населения страны, 50% из которых впоследствии становятся инвалидами [4]. Заболеваемость остеопорозом увеличивается с возрастом, поражая около 30% женщин в постменопаузе [5]. Остеопороз – основная причина переломов у людей старше 50 лет [6]. Частота переломов бедра у женщин в возрасте 80 лет достигает 30%, причем в возрасте от 55 до 75 лет у женщин выше риск переломов позвонков, а в более старшем возрасте возрастает вероятность внеverteбральных переломов [7]. Широкая доступность эффективной антиретровирусной терапии превратила вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) из заболевания, ограничивающего жизнь, в состояние с почти нормальной продолжительностью жизни; все большее число женщин, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), достигают возраста менопаузы. Снижение уровня эстрогена в контексте повышенного фонового риска плохого здоровья костей приводит к тому, что ЛЖВ подвергаются большему

риску остеопороза, чем женщины без ВИЧ. Поэтому европейские руководства рекомендуют рутинный скрининг ЛЖВ на остеопороз [8].

По прогнозам ВОЗ, старение населения приведет к росту переломов из-за хрупкости костей с 3,5 млн в 2010 г. до 4,5 млн в 2025 г., что соответствует увеличению на 28%. Остеопороз и последующие переломы связаны с повышенной смертностью [9]. В Швеции количество смертей, причинно связанных с переломом бедра, составляет более 1% всех фатальных случаев, что несколько выше летальности от рака поджелудочной железы и несколько ниже, чем летальность от рака молочной железы [10].

Курение – независимый фактор риска развития остеопороза у женщин в постменопаузе, в то время как физическая активность является защитным фактором для сохранения костной массы. Потребление алкоголя не было значимым для развития остеопороза у женщин в постменопаузе [11].

Низкотравматичные переломы отнимают больше ожидаемой продолжительности здоровой жизни (повышают показатель DALY (Disability Adjusted Life Year – годы жизни с поправкой на инвалидность)), чем любые онкологические заболевания, за исключением рака легких [12]. Смертность в первый год после перелома бедра в некоторых регионах России достигает 45–52%, при этом в течение первого месяца после перелома наблюдается до 20% летальных исходов [13]. Среди выживших пациентов 33% остаются прикованными к постели, у 42% активность ограничена пределами квартиры, только 15% выходят на улицу и лишь у 9% восстанавливается прежний физический уровень [14]. Вероятность перелома у женщин Западной Европы в период менопаузы составляет 40% [15].

ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА

Диагноз заболевания основан на количественной оценке МПК, которая является основным фактором, определяющим ее прочность; клиническое же значение остеопороза заключается в возникающих переломах. Поскольку множество факторов, не связанных со скелетом, вносят свой вклад в риск переломов¹, диагностика

¹ World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep. 1994;Ser 843:1–129.

остеопороза с использованием измерений МПК является одновременно оценкой фактора риска возникновения перелома.

Остеопороз диагностируют клинически, когда имеется хрупкий перелом или МПК, измеренная с помощью денситометрии костей. Денситометрия определяет уровень стандартного отклонения, которое обозначается как Т-балл. Т-показатель от -1,0 до -2,5 указывает на остеопению, тогда как Т-показатель от +2,5 до -1,0 считается нормальным состоянием костной массы [2]. Таким образом, определение МПК служит как целям диагностики остеопороза, так и для оценки риска возможных переломов.

Вероятность перелома позвоночника должна предполагаться, если в анамнезе имеется потеря роста на 4 см и более, появившийся кифоз, длительная терапия глюкокортикоидами или Т-балл МПК менее -2,5. Большая, страдающая постменопаузальным остеопорозом, – это, как правило, пожилая худощавая женщина невысокого роста, со сгорбленной фигурой. В анамнезе нередки типичные переломы: компрессионные переломы тел позвонков, дистального отдела лучевой кости, проксимальных отделов бедренной кости (шейка бедра) и плечевой кости [15]. Возможны и нетипичные переломы – переломы костей лица, черепа, пальцев верхних и нижних конечностей, копчика. Характерной особенностью остеопоротических переломов является развитие их при минимальной травме (происходят спонтанно или при падении с высоты не выше собственного роста человека) [13, 16].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Перелом костей у женщин в менопаузе должен рассматриваться как показание к специфическому лечению. «Порог вмешательства» для женщин без предшествующего перелома может быть установлен на уровне вероятности перелома для конкретного возраста, эквивалентной женщинам с предшествующим переломом хрупкости [17].

В лечении больных остеопорозом на начальном этапе стараются ограничиться немедикаментозными мерами, советуя изменить образ жизни и диету, оптимизировать физические нагрузки. На каждом этапе жизни адекватное потребление с пищей основных питательных веществ для костей, таких как кальций, витамин D и белок, способствует здоровью и тем самым снижает риск остеопороза и переломов в более позднем возрасте [18]. Рекомендуют ежедневное потребление кальция от 800 до 1200 мг и достаточное количество диетического белка, в идеале – за счет молочных продуктов. Женщинам в постменопаузе с повышенным риском переломов необходима суточная доза холекальциферола 800 МЕ. Дополнительное назначение биологически активных добавок кальция уместно, если потребление этого минерала с пищей ниже 800 мг в день, а аптечные формы витамина D назначают пациентам с риском остеопороза и переломов или имеющим лабораторное подтверждение дефицита витамина D.

Следует рекомендовать регулярные упражнения с весовой нагрузкой с учетом потребностей и способностей конкретного пациента [16].

Однако основное место в профилактике и лечении остеопороза у женщин в постменопаузе занимает специфическая таргетная терапия [19], с помощью которой риск переломов у пациентов с остеопорозом может быть снижен на 70% [5].

В 1997 г. Европейский фонд остеопороза и заболеваний костей (The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease, впоследствии Международный фонд остеопороза (The International Osteoporosis Foundation; IOF) впервые опубликовал рекомендации по диагностике и лечению остеопороза; в 2008 и 2013 гг. эти рекомендации были пересмотрены [20–22].

Среди медикаментозных методов лечения в Европе наиболее широко используются ралоксифен, бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, ризедронат и золедроновая кислота), препараты, полученные из паратироидного гормона (ПТГ), и деносуаб. Все они снижают риск перелома позвонков. Было также показано, что некоторые из них снижают риск невертебральных переломов [9, 23].

Селективные модуляторы рецептора эстрогена (SERM) представляют собой нестероидные агенты, которые связываются с рецептором эстрогена и действуют как агонисты или антагонисты эстрогена в зависимости от ткани-мишени. Концепция SERM была вызвана наблюдением, что тамоксифен, который является антагонистом эстрогена в ткани молочной железы, является частичным агонистом костей, снижая скорость потери костной массы у женщин в постменопаузе [24]. Ралоксифен – единственный SERM, доступный для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза. Ралоксифен предотвращает потерю костной массы и снижает риск переломов позвонков на 30–50% у женщин в постменопаузе с низкой костной массой и с остеопорозом, имевших и не имевших переломы позвонков в анамнезе [25]. Однако терапия ралоксифеном не привела к значительному уменьшению позвоночных переломов.

В лечении больных остеопорозом также применяют пептиды семейства паратироидных гормонов. Как эндогенный гиперпаратиреоз, так и экзогенное введение ПТГ могут привести к пагубным последствиям для скелета, особенно для кортикального слоя кости. Однако периодическое введение ПТГ приводит к увеличению количества и активности остеобластов, что способствует увеличению костной массы и улучшению архитектуры губчатых и кортикальных участков скелета [26].

Критическими молекулами для дифференциации, активации и выживания остеокластов являются активатор рецептора ядерного фактора NFκB (RANK), его лиганд RANKL, член суперсемейства факторов некроза опухоли и остеопротегерин, который действует как рецептор – приманка для RANKL. Были разработаны полные человеческие антитела против RANKL – деносуаб. Этот препарат с очень высокой аффинностью связывается с RANKL, предотвращая его взаимодействие с рецептором RANK [27].

Начинать медикаментозную терапию в большинстве случаев целесообразно с пероральных бисфосфонатов (алендронат, золендронат, ризедронат и ибандронат). У женщин в период менопаузы при непереносимости пероральных бисфосфонатов (или тем, кому они противопоказаны) внутривенное введение бисфосфонатов или деносумаба является подходящей альтернативой, по показаниям дополненной ралоксифеном или гормональной терапией [9].

Бисфосфонаты являются химически стабильными аналогами пирофосфатных соединений, которые широко встречаются в природе; в медицине их применяют с конца 1960-х гг. Было обнаружено, что бисфосфонаты подавляют кальцификацию и резорбцию кости, причем механизм, лежащий в основе их антиостеокластных эффектов, был определен спустя десятилетия после начала их клинического использования [28]. В настоящее время доступны четыре варианта: алендроновая, ризедроновая, ибандроновая и золендроновая кислоты; эта группа препаратов наиболее широко используется для профилактики и лечения остеопороза. Прием бисфосфонатов способствует уменьшению числа переломов позвонков на 40–70% и переломов бедра – на 40–50% [28].

Бисфосфонаты обладают сильным сродством к апатиту костей как *in vitro*, так и *in vivo*, что является основой их клинического применения. Они являются мощными ингибиторами резорбции костей и действуют путем уменьшения активности остеокластов и увеличения их апоптоза. Активность *in vitro* может колебаться тысячекратно, поэтому клинически применяемые дозы также могут варьироваться. Механизм действия на остеокласты включает ингибирование протонно-вакуолярной аденозинтрифосфатазы (АТФазы) и изменение цитоскелета. В 2020 г. закончился срок патентной защиты основных бисфосфонатов и появились дженерики российского производства: Остеостатикс (золендроновая кислота 5 мг 100 мл раствора для внутривенного капельного введения 1 раз в год) и Резовива (ибандроновая кислота 3 мг для внутривенного введения 1 раз в 3 мес.) – оба препарата выпускает ООО «Фарм-Синтез» [29].

Хотя некоторые авторы при оценке клинической эффективности и безопасности различных бисфосфонатов не нашли статистически значимых различий преимущества какого-либо из препаратов [30], другие утверждают, что ибандроновая кислота и памидроновая кислота, которые относятся к группе азотистых бисфосфонатов 2-го поколения, считаются более эффективными для лечения остеопороза, чем неазотистые бисфосфонаты 1-го поколения [2]. Установлено, что по сравнению с другими бисфосфонатами ибандронат имеет более низкое сродство связывания с минералами и может эффективно доставляться в кортикальную область кости. Именно этим объясняют наибольший прирост МПК в группе ибандроната; именно увеличение МПК объясняет треть (24–37%) его эффективности [31].

После 3–5 лет лечения бисфосфонатом необходимо определиться с дальнейшей тактикой. Многие авторы

рекомендуют выполнить контрольное обследование пациентки, получавшей парентеральную терапию, через 3 года лечения и через 5 лет при пероральном приеме бисфосфонатов [32–34]. Женщины старше 65 лет с предшествующим хрупким переломом могут продолжать однажды подобранную терапию без пересмотра. Риск перелома следует повторно оценить после нового перелома независимо от того, когда он произошел [24]. Риск новых невертебральных переломов и переломов позвонков увеличивается у пациентов, прекращающих лечение [9]. При периодической оценке риска переломов целесообразно определять МПК шейки бедренной кости [23].

Лечение деносумабом нельзя прекращать внезапно, поскольку отмена терапии связана с увеличением частоты переломов позвонков. После отмены деносумаба можно рассмотреть вопрос о терапии бисфосфонатами. При переводе пациентов с перорального приема бисфосфонатов к инъекционному лечению целесообразно дополнительно назначить деносумаб, это усилит терапевтический эффект [35].

Биодоступность бисфосфонатов при пероральном введении низкая, около 1% принятой дозы, и снижается в случае одновременного приема пищи, присутствия в еде кальция, железа, кофе, чая и апельсинового сока. Бисфосфонаты быстро выводятся из плазмы крови. Около 50% их откладывается в костях, где период полураспада длителен, а оставшаяся часть выводится с мочой [36]. При сравнении влияния на маркеры резорбции кости ибандроната, принимаемого *per os*, и золендроновой кислоты, вводимой внутривенно, не выявлено статистически значимых различий [37].

Тем не менее приверженность к пероральным бисфосфонатам низкая: около 50% пациентов, которым была назначена пероральная терапия, прекратили лечение через 1 год. Эти факторы делают парентеральное введение препаратов привлекательным выбором для лечения остеопороза, особенно у пожилых людей, инвалидов, в деменции или ослабленных пациентов, у которых наиболее распространены полипрагмазия, несоблюдение режима лечения и непереносимость [7].

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ

Профиль безопасности бисфосфонатов в целом благоприятный. Пероральные бисфосфонаты вызывают легкие желудочно-кишечные расстройства, хотя некоторые аминокислотные бисфосфонаты (алендронат и памидронат) редко могут вызывать эзофагит. Провели метаанализ по оценке безопасности всех пероральных и инъекционных бисфосфонатов, назначаемых пациентам с остеопорозом. Был сделан вывод о том, что золендроновая кислота с наибольшей вероятностью вызывает нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта [38]. Внутривенные аминокислотные бисфосфонаты могут вызывать преходящую реакцию острой фазы с лихорадкой, болью в костях и мышцах, которая в дальнейшем уменьшается или исчезает без отмены препаратов [39]. Внутривенное введение

бисфосфонатов может осложняться переходящим гриппо-подобным состоянием, преимущественно после первого введения золедроновой кислоты (до 32%) или ибандроната (до 5%) [40]. Данные по влиянию бисфосфонатов на частоту возникновения атипичных переломов противоречивы [41].

Высказывались опасения по поводу возможной связи между терапией бисфосфонатами и фибрилляцией предсердий [42]. Пациенты, которым вводили золедроновую кислоту в срок до 9 лет, имели более высокий риск сердечной аритмии по сравнению с теми, кто прекратил лечение через 6 лет [43].

Все бисфосфонаты выводятся через почки. Следовательно, накопление этих препаратов в костях у пациентов с почечной недостаточностью происходит быстрее. Внутривенное введение ибандроната и других бисфосфонатов женщинам с остеопорозом в постменопаузе следует проводить с осторожностью при клубочковой фильтрации креатинина ≤ 30 мл/мин/1,73 м² [1]. При определении показаний к назначению бисфосфонатов следует строго соотносить риск и пользу, опеределять вероятность возникновения переломов [44]. Тем не менее соотношение риска и пользы остается благоприятным при использовании бисфосфонатов для предотвращения переломов у женщин в постменопаузе.

Хотя некоторые авторы выступают за «лекарственный отпуск», проспективный и ретроспективный анализы показывают, что риск новых клинических переломов был на 20–40% выше у субъектов, прекративших лечение [45, 46], а риск перелома позвонков был примерно удвоен [43, 47].

ПОЧЕМУ НЕ ВСЕ ЖЕНЩИНЫ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ОСТЕОПОРОЗОМ ПОЛУЧАЮТ НЕОБХОДИМОЕ ЛЕЧЕНИЕ?

Проблема остеопороза усугубляется тем, что большинство пациентов остаются без лечения. Существует большой разрыв между количеством женщин, проходящих лечение, и долей населения, которая может считаться подходящей для лечения на основании риска перелома. В Европейском союзе (ЕС) 18,44 млн женщин имеют вероятность перелома вследствие хрупкости костей. Несмотря на растущее число эффективных лекарств для лечения остеопороза, обескураживающие данные свидетельствуют о том, что многим пациентам, которым показано медикаментозное лечение, либо не предлагают эти препараты, либо они не принимают их по назначению. Это верно даже для пациентов, выздоравливающих после перелома бедра [28]. Более 57% женщин, кому показана терапия по поводу остеопороза, не получают соответствующего лечения [48]. Показатель приверженности увеличивается в 5 раз, если лекарство используется один раз в неделю вместо одного раза в день. Этот показатель можно увеличить в 8 раз, если пациент принимает препарат один раз в месяц. Сопутствующие заболевания и полипрагмазия также могут быть причиной низкой приверженности лечению остеопороза. В Швеции только 50% пациентов, получавших рецепты на бисфосфонаты,

продолжали принимать лекарственную терапию через год [5]. Низкое потребление остеопоротических лекарств в странах Балтии можно объяснить общим меньшим, чем в среднем по ЕС, благосостоянием этих стран [49]. Более того, в некоторых странах в последние годы снизилась популярность препаратов для лечения остеопороза, особенно бисфосфонатов [50, 51]. После «хрупкого перелома» менее 20% пациентов в течение года начинают лечение для уменьшения вероятности подобного перелома в будущем [52–54].

В МЦ «Авиценна» (Новосибирск) женщин в перименопаузе, подозрительных на остеопороз, стандартно направляют на определение уровня кальция, фосфора и витамина D в плазме крови, а также на денситометрию. У всех пациенток выявлен дефицит витамина D, возможно, отчасти это объясняется климатическими условиями места проживания. У 57,6% женщин в постменопаузе денситометрия обнаружила снижение МПК.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПРИМЕНЕНИЯ ИБАНДРОНАТА У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Среди бисфосфонатов ибандронат предлагает относительно гибкие лекарственные формы и схему введения [55]. Эффективность ибандроната при постменопаузальном остеопорозе была впервые продемонстрирована в исследовании BONE, в котором изучалось лечение ибандронатом перорально (2,5 мг/день и 20 мг с перерывами). Исследование MOBILE (ежемесячный пероральный прием ибандроната для женщин) было проведено для оценки прироста МПК при пероральном приеме ибандроната (100 и 150 мг/мес). Исследование DIVA также проводилось для оценки увеличения МПК при ежеквартальной внутривенной инъекции ибандроната (3 мг/3 мес.). Анализ объединенных данных этих исследований показал долговременную (5 лет) высокую эффективность ибандроната. Не выявлено преимуществ парентерального введения ибандроната перед ежедневным приемом per os [56].

В исследовании MOVER (минимальное внутривенное введение ибандроната по сравнению с ежедневным пероральным приемом ризедроната) доказано преимущество ибандроната [57]. Частота первых новых или ухудшающихся переломов позвонков составила 16,1% в группе лечения ибандронатом 1 мг/мес внутривенно и 17,6% в группе лечения пероральным ризедронатом 2,5 мг/день через 3 года, однако увеличение МПК в группе ибандроната оказалось существенно выше. В результате в Японии для лечения остеопороза было одобрено введение 1 мг ибандроната внутривенно ежемесячно [31].

Исследования по сравнению периодического внутривенного введения ибандроната с ежедневным пероральным лечением у женщин с постменопаузальным остеопорозом позволили рекомендовать внутривенное введение ибандроната в дозе 3 мг каждые 3 мес. как предпочтительную терапию [58]. Анализ долгосрочной (5 лет) эффективности перорального [59] и внутривенного [60]

ибандроната показал, что для схем ибандроната с годовой кумулятивной экспозицией $\geq 10,8$ мг время до перелома было значительно дольше по сравнению с плацебо [35, 61]. У женщин в постменопаузе с остеопорозом терапия ибандронатом оказалась более эффективной при более серьезных состояниях и при более длительном применении. Более низкие исходные уровни витамина D в сыворотке предсказывали более высокую эффективность ибандроната для поясничного отдела позвоночника, но не для бедра [55].

Применяли ибандронат внутривенно в дозировке от 1 до 3 мг/3 мес. и per os в дозах 150 мг/мес перорально и 2,5 и не обнаружили существенных различий в результатах лечения, хотя комплаенс парентеральной терапии, безусловно, был выше [62, 63]. В 24-месячном исследовании женщин, страдающих постменопаузальным остеопорозом и получавших непрерывную пероральную терапию ибандронатом, отмечено увеличение МПК поясничного отдела позвоночника и бедра на 5,64 и 3,35% соответственно [2]. В другом исследовании у женщин в возрасте старше 65 лет, получавших бисфосфонаты в течение года, наблюдалось снижение частоты переломов позвоночника на 24–50% [64].

Большинство исследований показали, что ибандронат высокоэффективен в улучшении МПК. Проведен мета-анализ по результатам лечения 11 090 больных остеопорозом. Из них 7 531 пациент получал ибандронат перорально, а 3 559 – внутривенно [55]. Продолжительность лечения составляла от 1 до 5 лет. О предыдущих переломах сообщили 46% участников исследования. У женщин время после наступления менопаузы составляло $15,4 \pm 7$ лет. Более длительная продолжительность лечения, увеличение возраста, более низкая масса тела, наличие предыдущих переломов в анамнезе, более низкий исходный Т-балл поясничного отдела позвоночника, более низкие исходные уровни 25-ОН витамина D были достоверно связаны с более высокой эффективностью ибандроната. Продолжительность лечения от 1 до 5 лет, возраст, более низкие исходные Т-баллы определены как предикторы лучшей эффективности ибандроната у пациентов с остеопорозом [55].

Добавление к терапии ибандронатом эльдекальцитол в течение 6–12 мес. у женщин в постменопаузе с остеопорозом позволило через 6 мес. увеличить МПК для поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и бедра в целом на 4,54, 2,31 и 1,56% соответственно и через 12 мес. – на 5,92, 3,02 и 2,70% [65]. Результаты других авторов оказались аналогичны: ибандронат является сильным ингибитором резорбции кости, его эффективность выше при сочетании с витамином D [66]. Преимущество комбинированного лечения ибандронатом и эльдекальцитолом при вторичном остеопорозе, связанном с артритом, подтверждено экспериментально [67].

В эксперименте продемонстрировали высокую эффективность ибандроната, вводимого после курса паратиреоидного гормона у овариэктомизированных крыс. Авторы доказали, что прерывистый курс терапии ибандронатом

после гормональной терапии поддерживал МПК, биомеханическую прочность и микроструктуру в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости крыс [68].

Ежедневный прием ибандроната (2,5 мг) снижал риск переломов позвонков на 50–60%. Частота вне-verteбральных переломов уменьшалась у женщин с исходным Т-показателем МПК ниже -3 [61, 69, 70]. Дополнительные исследования доказали, что ибандронат при пероральном приеме в дозе 150 мг один раз в месяц эквивалентен или превосходит режим ежедневного приема в отношении увеличения МПК и снижения биохимических маркеров метаболизма костной ткани [60]. Результаты исследований позволили рекомендовать ибандронат как препарат первой линии у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Эффективность и безопасность ежемесячного перорального приема ибандроната была подтверждена в сроки до 5 лет у этой категории пациенток [35, 59].

Изучали эффективность и переносимость парентерального введения ибандроната (однократная инъекция каждые два или три месяца) при постменопаузальном остеопорозе, сравнивая их с ежедневным пероральным приемом. Оказалось, что через 2 года при 2- и 3-месячных схемах внутривенного введения достигнуто более выраженное увеличение МПК поясничного отдела позвоночника по сравнению с ежедневным режимом (6,4% и 6,3% против 4,8% соответственно; $p < 0,001$). Аналогичные данные получены по МПК бедренной кости. По частоте побочных реакций существенных различий между схемами терапии выявлено не было [70].

Результаты ежеквартального парентерального введения ибандроната были оценены у 2 946 женщин в постменопаузе с остеопорозом и распространенным переломом позвонков. Через 3 года отмечено снижение риска перелома позвонков на 62% [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокую потребность, обеспеченность женщин в постменопаузе с остеопорозом соответствующим лечением низка. Среди причин – недостаточная осведомленность врачей смежных специальностей и населения в целом о возможностях современной консервативной терапии этого потенциально фатального заболевания.

Результаты исследований позволили рекомендовать ибандронат как препарат первой линии у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Исследования по сравнению периодического внутривенного введения ибандроната с ежедневным пероральным лечением у женщин с постменопаузальным остеопорозом позволили рекомендовать внутривенное введение ибандроната в дозе 3 мг каждые 3 мес. как предпочтительную терапию. Риск новых клинических переломов и переломов позвонков увеличивается у пациентов, прекращающих лечение. 

Поступила / Received 06.11.2020
Поступила после рецензирования / Revised 04.12.2020
Принята в печать / Accepted 07.12.2020

- Nitta K., Yajima A., Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Intern Med.* 2017;56(24):3271–3276. doi: 10.2169/internalmedicine.8618-16.
- Tatara M.R., Krupski W., Majer-Dziedzic B. Bone mineral density changes of lumbar spine and femur in osteoporotic patient treated with bisphosphonates and beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB): Case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(41):e8178. doi: 10.1097/MD.0000000000008178.
- Consensus Development Conference Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646–650. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-e.
- Сагаловски С. Остеопороз: клеточно-молекулярные механизмы развития и молекулы-мишени для поиска новых средств лечения заболевания. *Остеопороз и остеопатия.* 2012;15(1):15–22. doi: 10.14341/osteo2012115-22.
- Rossi L.M.M., Copes R.M., Dal Osto L.C., Flores C., Comim F.V., Premaor M.O. Factors related with osteoporosis treatment in postmenopausal women. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(28):e11524. doi: 10.1097/MD.00000000000011524.
- Radominski S.C., Bernardo W., Paula A.P., Albergaria B.H., Moreira C., Fernandes C.E. et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(S2):452–466. (In Portug.) doi: 10.1016/j.rbr.2017.07.001.
- Vandenbroucke A., Luyten F.P., Flamaing J., Gielen E. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1065–1077. doi: 10.2147/CIA.S131023.
- Finnerty F., Walker-Bone K., Tariq S. Osteoporosis in postmenopausal women living with HIV. *Maturitas.* 2017;95:50–54. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.10.015.
- Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
- Kanis J.A., Odén A., Johnell O., De Laet C., Jonsson B., Oglesby A.K. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone.* 2003;32(5):468–473. doi: 10.1016/s8756-3282(03)00061-9.
- Bijelic R., Milicevic S., Balaban J. Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Med Arch.* 2017;71(1):25–28. doi: 10.5455/medarch.2017.71.25-28.
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. *Эффективная фармакотерапия.* 2013;(38):14–29. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22485859>.
- Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Остеопороз в общепрактической практике: от диагностической гипотезы – к дифференциальному диагнозу. *Клиницист.* 2012;6(2):67–75. doi: 10.17650/1818-8338-2012-6-2-67-75.
- Прохорова Е.А., Древаль А.В., Марченко Л.А. Взаимосвязь остеопороза со снижением качества жизни и психоэмоциональными нарушениями. *Российский медицинский журнал.* 2012;(4):50–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18749242>.
- Kanis J.A., Johnell O., Odén A., Sembo I., Redlund-Johnell I., Dawson A. et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int.* 2000;11(8):669–674. doi: 10.1007/s001980070064.
- Раззоков А.А., Эхсонов А.С. Особенности течения остеопороза у много-рождавших женщин с переломами шейки бедра и их последствиями при постменопаузальном остеопорозе. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.* 2019;9(4):403–416. doi: 10.31712/2221-7355-2019-9-4-403-416.
- Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Strom O., Borgstrom F., Odén A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(10):1395–1408. doi: 10.1007/s00198-008-0712-1.
- Rizzoli R. Nutritional aspect of bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(6):795–808. doi: 10.1016/j.beem.2014.08.003.
- Chapurlat R. Is it time for treat to target strategy in osteoporosis? *Joint Bone Spine.* 2016;83(4):381–383. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.12.002.
- Kanis J.A., Delmas P., Burckhardt P., Cooper C., Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int.* 1997;7(4):390–406. doi: 10.1007/BF01623782.
- Kanis J.A., Burtlet N., Cooper C., Delmas P.D., Reginster J.Y., Borgstrom F., Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):399–428. doi: 10.1007/s00198-008-0560-z.
- Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23–57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
- Compston J., Cooper A., Cooper C., Gittoes N., Gregson C., Harvey N. et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5.
- Love R.R., Mazess R.B., Barden H.S., Epstein S., Newcomb P.A., Jordan V.C. et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 1992;326(13):852–856. doi: 10.1056/NEJM199203263261302.
- Ettinger B., Black D.M., Mittak B.H., Knickerbocker R.K., Nickelsen T., Genant H.K. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282(7):637–645. doi: 10.1001/jama.282.7.637.
- Kraenzlin M.E., Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(11):647–656. doi: 10.1038/nrendo.2011.108.
- Lecart M.P., Reginster J.Y. Current options for the management of postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(16):2533–2552. doi: 10.1517/14656566.2011.618123.
- Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):898–907. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30188-2.
- Голоунина О.О., Белая Ж.Е. Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике. *Consilium Medicum.* 2020;22(4):66–73. doi: 10.26442/20751753.2020.4.200102.
- Davis S., Martyn-St. James M., Sanderson J., Stevens J., Goka E., Rawdin A. et al. A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess.* 2016;20(78):1–406. doi: 10.3310/hta20780.
- Hagino H., Yoshida S., Hashimoto J., Matsunaga M., Tobinai M., Nakamura T. Increased bone mineral density with monthly intravenous ibandronate contributes to fracture risk reduction in patients with primary osteoporosis: three-year analysis of the MOVER Study. *Calcif Tissue Int.* 2014;95(6):557–563. doi: 10.1007/s00223-014-9927-7.
- 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.
- Anagnostis P., Paschou S.A., Mintzioti G., Ceausu I., Depuyere H., Lambrinoukaki I. et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas.* 2017;101:23–30. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.008.
- Briot K., Roux C., Thomas T., Blain H., Buchon D., Chapurlat R. et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2018;85(5):519–530. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.02.009.
- Miller P.D., Pannaciuoli N., Brown J.P., Czerwinski E., Nedergaard B.S., Bolognese M.A. et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3163–3170. doi: 10.1210/nc.2016-1801.
- Khan S.A., Kanis J.A., Vasikaran S., Kline W.F., Matuszewski B.K., McCloskey E.V. et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1997;12(10):1700–1707. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.10.1700.
- Body J.J., Diel I.J., Bell R., Pecherstorfer M., Lichinitser M.R., Lazarev A.F. et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain.* 2004;111(3):306–312. doi: 10.1016/j.pain.2004.07.011.
- Tadrous M., Wong L., Mamdani M.M., Juurlink D.N., Krahn M.D., Levesque L.E., Cadarette S.M. Comparative gastrointestinal safety of bisphosphonates in primary osteoporosis: a network meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2014;25(4):1225–1235. doi: 10.1007/s00198-013-2576-2.
- Rizzoli R., Reginster J.Y., Boonen S., Breart G., Diez-Perez A., Felsenberg D. et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2011;89(2):91–104. doi: 10.1007/s00223-011-9499-8.
- Sieber P., Lardelli P., Kraenzlin C.A., Kraenzlin M.E., Meier C. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice. *Clin Drug Invest.* 2013;33(2):117–122. doi: 10.1007/s40261-012-0041-1.
- Rydholm A. Highly different risk estimates for atypical femoral fracture with use of bisphosphonates – debate must be allowed! *Acta Orthop.* 2012;83(4):319–320. doi: 10.3109/17453674.2012.718517.
- Pazianas M., Compston J., Huang C.L. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):2–10. doi: 10.1359/jbmr.091201.
- Black D.M., Reid I.R., Cauley J.A., Cosman F., Leung P.C., Lakatos P. et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):934–944. doi: 10.1002/jbmr.2442.
- Harvey N.C., McCloskey E., Kanis J.A., Compston J., Cooper C. Bisphosphonates in osteoporosis: NICE and easy? *Lancet.* 2017;390(10109):2243–2244. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32850-7.
- Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H., Delzell E., Saag K.G. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int.* 2008;19(11):1613–1620. doi: 10.1007/s00198-008-0604-4.

46. Mignot M.A., Taisne N., Legroux I., Cortet B., Paccou J. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporos Int.* 2017;28(12):3431–3438. doi: 10.1007/s00198-017-4215-9.
47. Ensrud K.E., Barrett-Connor E.L., Schwartz A., Santora A.C., Bauer D.C., Suryawanshi S. et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1259–1269. doi: 10.1359/JBMR.040326.
48. Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J. et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1-2):136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
49. Laius O., Maasalu K., Kõks S., Märtonson A. Use of drugs against osteoporosis in the Baltic countries during 2010–2014. *Medicina (Kaunas).* 2016;52(5):315–320. doi: 10.1016/j.medici.2016.10.001.
50. Kanis J.A., Svedbom A., Harvey N., McCloskey E.V. The osteoporosis treatment gap. *J Bone Miner Res.* 2014;29(9):1926–1928. doi: 10.1002/jbmr.2301.
51. Kim S.C., Kim D.H., Mogun H., Eddings W., Polinski J.M., Franklin J.M., Solomon D.H. Impact of the U.S. Food and Drug Administration's safety-related announcements on the use of bisphosphonates after hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2016;31(8):1536–1540. doi: 10.1002/jbmr.2832.
52. Elliot-Gibson V., Bogoch E.R., Jamal S.A., Beaton D.E. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2004;15(10):767–778. doi: 10.1007/s00198-004-1675-5.
53. Giangregorio L., Papaioannou A., Cranney A., Zytaruk N., Adachi J.D. Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35(5):293–305. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.11.001.
54. Haaland D.A., Cohen D.R., Kennedy C.C., Khalidi N.A., Adachi J.D., Papaioannou A. Closing the osteoporosis care gap: increased osteoporosis awareness among geriatrics and rehabilitation teams. *BMC Geriatr.* 2009;9:28. doi: 10.1186/1471-2318-9-28.
55. Ma Z., Li Y., Zhou M., Huang K., Hu H., Liu X., Xu X. Predictors of Ibandronate Efficacy for the Management of Osteoporosis: A Meta-Regression Analysis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150203. doi: 10.1371/journal.pone.0150203.
56. Hashimoto S. Clinical efficacy and safety of intravenous ibandronate for primary osteoporosis. *Therap Res.* 2015;36(3):267–272. Available at: https://www.researchgate.net/publication/281979852_Clinical_efficacy_and_safety_of_intravenous_ibandronate_for_primary_osteoporosis.
57. Nakano T., Yamamoto M., Hashimoto J., Tobinai M., Yoshida S., Nakamura T. Higher response with bone mineral density increase with monthly injectable ibandronate 1mg compared with oral risedronate in the MOVER study. *J Bone Miner Metab.* 2016;34(6):678–684. doi: 10.1007/s00774-015-0717-8.
58. Delmas P.D., Adami S., Strugala C., Stakkestad J.A., Reginster J.Y., Felsenberg D. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1838–1846. doi: 10.1002/art.21918.
59. Reginster J.Y., Adami S., Lakatos P., Greenwald M., Stepan J.J., Silverman S.L. et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):654–661. doi: 10.1136/ard.2005.044958.
60. Bianchi G., Czerwinski E., Kenwright A., Burdeska A., Recker R.R., 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. *Osteoporos Int.* 2012;23(6):1769–1778. doi: 10.1007/s00198-011-1793-9.
61. Harris S.T., Blumentals W.A., Miller P.D. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):237–245. doi: 10.1185/030079908x253717.
62. Hou Y., Gu K., Xu C., Ding H., Liu C., Tuoheti Y. Dose-Effectiveness Relationships Determining the Efficacy of Ibandronate for Management of Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(26):e1007. doi: 10.1097/MD.0000000000001007.
63. Horikawa A., Miyakoshi N., Hongo M., Kasukawa Y., Kodama H., Shimada Y. A prospective comparative study of intravenous alendronate and ibandronate for the treatment of osteoporosis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(6):e14340. doi: 10.1097/MD.00000000000014340.
64. Yusuf A.A., Cummings S.R., Watts N.B., Feudjio M.T., Sprafka J.M., Zhou J. et al. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):33. doi: 10.1007/s11657-018-0439-3.
65. Takada J., Wada H., Iba K., Sasaki K., Dohke T., Kanaya K. et al. Combined use of ibandronate and eldelcalcitol in postmenopausal Japanese women with osteoporosis. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2016;24(3):362–366. doi: 10.1177/1602400318.
66. Nakamura Y., Suzuki T., Kamimura M., Ikegami S., Uchiyama S., Kato H. Alfacalcidol Increases the Therapeutic Efficacy of Ibandronate on Bone Mineral Density in Japanese Women with Primary Osteoporosis. *Tohoku J Exp Med.* 2017;241(4):319–326. doi: 10.1620/tjem.241.319.
67. Ono Y., Miyakoshi N., Kasukawa Y., Imai Y., Nagasawa H., Tsuchie H. et al. Micro-CT imaging analysis for the effects of ibandronate and eldelcalcitol on secondary osteoporosis and arthritis in adjuvant-induced arthritis rats. *Biomed Res.* 2019;40(5):197–205. doi: 10.2220/biomedres.40.197.
68. Takeda S., Sakai S., Tanaka K., Tomizawa H., Serizawa K., Yogo K. et al. Intermittent Ibandronate Maintains Bone Mass, Bone Structure, and Biomechanical Strength of Trabecular and Cortical Bone After Discontinuation of Parathyroid Hormone Treatment in Ovariectomized Rats. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(1):65–74. doi: 10.1007/s00223-017-0255-6.
69. Chesnut C.H., Skag A., Christiansen C., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J.A., Hoiseth A. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1241–1249. doi: 10.1359/JBMR.040325.
70. Eisman J.A., Civitelli R., Adami S., Czerwinski E., Recknor C., Prince R. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol.* 2008;35(5):488–497. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18260172>.

References

1. Nitta K., Yajima A., Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Intern Med.* 2017;56(24):3271–3276. doi: 10.2169/internalmedicine.8618-16.
2. Tataru M.R., Krupski W., Majer-Dziedzic B. Bone mineral density changes of lumbar spine and femur in osteoporotic patient treated with bisphosphonates and beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB): Case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(41):e8178. doi: 10.1097/MD.00000000000008178.
3. Consensus Development Conference Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646–650. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-e.
4. Sagalovskii S. Osteoporosis: cellular and molecular mechanisms of development and target molecules in search for new treatments of the disease. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2012;15(1):15–22. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo2012115-22.
5. Rossi L.M.M., Copes R.M., Dal Osto L.C., Flores C., Comim F.V., Premaor M.O. Factors related with osteoporosis treatment in postmenopausal women. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(28):e11524. doi: 10.1097/MD.00000000000011524.
6. Radominski S.C., Bernardo W., Paula A.P., Albergaria B.H., Moreira C., Fernandes C.E. et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(52):452–466. (In Portug.) doi: 10.1016/j.rbre.2017.07.001.
7. Vandembroucke A., Luyten F.P., Flamaing J., Gielen E. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1065–1077. doi: 10.2147/CIA.S131023.
8. Finnerty F., Walker-Bone K., Tariq S. Osteoporosis in postmenopausal women living with HIV. *Maturitas.* 2017;95:50–54. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.10.015.
9. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
10. Kanis J.A., Odén A., Johnell O., De Laet C., Jonsson B., Ogllesby A.K. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone.* 2003;32(5):468–473. doi: 10.1016/s8756-3282(03)00061-9.
11. Bijelic R., Milicevic S., Balaban J. Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Med Arch.* 2017;71(1):25–28. doi: 10.5455/medarh.2017.71.25-28.
12. Belaya Zh.Ye., Rozhinskaya L.Ya. Vitamin D in the treatment of osteoporosis: its role in the combination with antiosteoporotic therapy, non-skeletal effects. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2013;(38):14–29. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22485859>.
13. Muradyants A.A., Shostak N.A. Osteoporosis in general therapeutic practice: from diagnostic hypothesis to differential diagnosis. *Klinitsist = The Clinician.* 2012;6(2):67–75. doi: 10.17650/1818-8338-2012-6-2-67-75.
14. Prokhorova Ye.A., Dreval A.V., Martchenkova L.A. The relationship of osteoporosis with increase of quality of life and psycho-emotional disorders. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation.* 2012;(4):50–53. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18749242>.
15. Kanis J.A., Johnell O., Odén A., Sembo L., Redlund-Johnell I., Dawson A. et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int.* 2000;11(8):669–674. doi: 10.1007/s001980070064.

16. Razzokov A.A., Ekhsenov A.S. Features of osteoporosis in pluripara women with cervical hip fractures and their consequences in postmenopausal osteoporosis. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadzhikistana = Bulletin of Medical Science Academy of the Republic of Tajikistan*. 2019;9(4):403–416. (In Russ.) doi: 10.31712/2221-7355-2019-9-4-403-416.
17. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Strom O., Borgstrom F., Odén A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(10):1395–1408. doi: 10.1007/s00198-008-0712-1.
18. Rizzoli R. Nutritional aspect of bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(6):795–808. doi: 10.1016/j.beem.2014.08.003.
19. Chapurlat R. Is it time for treat to target strategy in osteoporosis? *Joint Bone Spine*. 2016;83(4):381–383. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.12.002.
20. Kanis J.A., Delmas P., Burckhardt P., Cooper C., Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int*. 1997;7(4):390–406. doi: 10.1007/BF01623782.
21. Kanis J.A., Burtel N., Cooper C., Delmas P.D., Reginster J.Y., Borgstrom F., Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):399–428. doi: 10.1007/s00198-008-0560-z.
22. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):23–57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
23. Compston J., Cooper A., Cooper C., Gittoes N., Gregson C., Harvey N. et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5.
24. Love R.R., Mazess R.B., Barden H.S., Epstein S., Newcomb P.A., Jordan V.C. et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*. 1992;326(13):852–856. doi: 10.1056/NEJM199203263261302.
25. Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H., Knickerbocker R.K., Nickelsen T., Genant H.K. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999;282(7):637–645. doi: 10.1001/jama.282.7.637.
26. Kraenzlin M.E., Meier C. Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(11):647–656. doi: 10.1038/nrendo.2011.108.
27. Lecart M.P., Reginster J.Y. Current options for the management of postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(16):2533–2552. doi: 10.1517/14656566.2011.618123.
28. Khosla S., Hofbauer L.C. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):898–907. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30188-2.
29. Golounina O.O., Belaia Zh.E. Bisphosphonates: 50 years in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):66–73. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2020.4.200102.
30. Davis S., Martyn-St.James M., Sanderson J., Stevens J., Goka E., Rawdin A. et al. A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess*. 2016;20(78):1–406. doi: 10.3310/hta20780.
31. Hagino H., Yoshida S., Hashimoto J., Matsunaga M., Tobinai M., Nakamura T. Increased bone mineral density with monthly intravenous ibandronate contributes to fracture risk reduction in patients with primary osteoporosis: three-year analysis of the MOVER Study. *Calcif Tissue Int*. 2014;95(6):557–563. doi: 10.1007/s00223-014-9927-7.
32. 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.
33. Anagnostis P., Paschou S.A., Mintziori G., Ceausu I., Depypere H., Lambrinoudaki I. et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas*. 2017;101:23–30. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.008.
34. Briot K., Roux C., Thomas T., Blain H., Buchon D., Chapurlat R. et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):519–530. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.02.009.
35. Miller P.D., Pannaciuoli N., Brown J.P., Czerwinski E., Nedergaard B.S., Bolognese M.A. et al. Denosumab or zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3163–3170. doi: 10.1210/jc.2016-1801.
36. Khan S.A., Kanis J.A., Vasikaran S., Kline W.F., Matuszewski B.K., McCloskey E.V. et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1997;12(10):1700–1707. doi: 10.1359/jbmr.1997.12.10.1700.
37. Body J.J., Diel I.J., Bell R., Pecherstorfer M., Lichinitser M.R., Lazarev A.F. et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain*. 2004;111(3):306–312. doi: 10.1016/j.pain.2004.07.011.
38. Tadrour M., Wong L., Mamdani M.M., Juurlink D.N., Krahn M.D., Levesque L.E., Cadarette S.M. Comparative gastrointestinal safety of bisphosphonates in primary osteoporosis: a network meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2014;25(4):1225–1235. doi: 10.1007/s00198-013-2576-2.
39. Rizzoli R., Reginster J.Y., Boonen S., Breart G., Diez-Perez A., Felsenberg D. et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2011;89(2):91–104. doi: 10.1007/s00223-011-9499-8.
40. Sieber P., Lardelli P., Kraenzlin C.A., Kraenzlin M.E., Meier C. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice. *Clin Drug Invest*. 2013;33(2):117–122. doi: 10.1007/s40261-012-0041-1.
41. Rydholm A. Highly different risk estimates for atypical femoral fracture with use of bisphosphonates – debate must be allowed! *Acta Orthop*. 2012;83(4):319–320. doi: 10.3109/17453674.2012.718517.
42. Pazianas M., Compston J., Huang C.L. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):2–10. doi: 10.1359/jbmr.091201.
43. Black D.M., Reid I.R., Cauley J.A., Cosman F., Leung P.C., Lakatos P. et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):934–944. doi: 10.1002/jbmr.2442.
44. Harvey N.C., McCloskey E., Kanis J.A., Compston J., Cooper C. Bisphosphonates in osteoporosis: NICE and easy? *Lancet*. 2017;390(10109):2243–2244. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32850-7.
45. Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H., Delzell E., Saag K.G. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int*. 2008;19(11):1615–1620. doi: 10.1007/s00198-008-0604-4.
46. Mignot M.A., Taisne N., Legroux I., Cortet B., Paccou J. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporos Int*. 2017;28(12):3431–3438. doi: 10.1007/s00198-017-4215-9.
47. Ensrud K.E., Barrett-Connor E.L., Schwartz A., Santora A.C., Bauer D.C., Suryawanshi S. et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res*. 2004;19(8):1259–1269. doi: 10.1359/JBMR.040326.
48. Herlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J. et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8(1-2):136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
49. Laius O., Maasalu K., Köks S., Märtson A. Use of drugs against osteoporosis in the Baltic countries during 2010–2014. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52(5):315–320. doi: 10.1016/j.medici.2016.10.001.
50. Kanis J.A., Svedbom A., Harvey N., McCloskey E.V. The osteoporosis treatment gap. *J Bone Miner Res*. 2014;29(9):1926–1928. doi: 10.1002/jbmr.2301.
51. Kim S.C., Kim D.H., Mogun H., Eddings W., Polinski J.M., Franklin J.M., Solomon D.H. Impact of the U.S. Food and Drug Administration's safety-related announcements on the use of bisphosphonates after hip fracture. *J Bone Miner Res*. 2016;31(8):1536–1540. doi: 10.1002/jbmr.2832.
52. Elliot-Gibson V., Bogoch E.R., Jamal S.A., Beaton D.E. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2004;15(10):767–778. doi: 10.1007/s00198-004-1675-5.
53. Giangregorio L., Papaioannou A., Cranney A., Zytaruk N., Adachi J.D. Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(5):293–305. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.11.001.
54. Haaland D.A., Cohen D.R., Kennedy C.C., Khalidi N.A., Adachi J.D., Papaioannou A. Closing the osteoporosis care gap: increased osteoporosis awareness among geriatrics and rehabilitation teams. *BMC Geriatr*. 2009;9:28. doi: 10.1186/1471-2318-9-28.
55. Ma Z., Li Y., Zhou M., Huang K., Hu H., Liu X., Xu X. Predictors of Ibandronate Efficacy for the Management of Osteoporosis: A Meta-Regression Analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150203. doi: 10.1371/journal.pone.0150203.
56. Hashimoto S. Clinical efficacy and safety of intravenous ibandronate for primary osteoporosis. *Therap Res*. 2015;36(3):267–272. Available at: https://www.researchgate.net/publication/281979852_Clinical_efficacy_and_safety_of_intravenous_ibandronate_for_primary_osteoporosis.
57. Nakano T., Yamamoto M., Hashimoto J., Tobinai M., Yoshida S., Nakamura T. Higher response with bone mineral density increase with monthly injectable ibandronate 1mg compared with oral risedronate in the MOVER study. *J Bone Miner Metab*. 2016;34(6):678–684. doi: 10.1007/s00774-015-0717-8.
58. Delmas P.D., Adami S., Strugala C., Stakkestad J.A., Reginster J.Y., Felsenberg D. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1838–1846. doi: 10.1002/art.21918.
59. Reginster J.Y., Adami S., Lakatos P., Greenwald M., Stepan J.J., Silverman S.L. et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(5):654–661. doi: 10.1136/ard.2005.044958.
60. Bianchi G., Czerwinski E., Kenwright A., Burdeska A., Recker R.R., 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. *Osteoporos Int.* 2012;23(6):1769–1778. doi: 10.1007/s00198-011-1793-9.
61. Harris S.T., Blumentals W.A., Miller P.D. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):237–245. doi: 10.1185/030079908x253717.
 62. Hou Y., Gu K., Xu C., Ding H., Liu C., Tuoheti Y. Dose-Effectiveness Relationships Determining the Efficacy of Ibandronate for Management of Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(26):e1007. doi: 10.1097/MD.0000000000001007.
 63. Horikawa A., Miyakoshi N., Hongo M., Kasukawa Y., Kodama H., Shimada Y. A prospective comparative study of intravenous alendronate and ibandronate for the treatment of osteoporosis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(6):e14340. doi: 10.1097/MD.00000000000014340.
 64. Yusuf A.A., Cummings S.R., Watts N.B., Feudjo M.T., Sprafka J.M., Zhou J. et al. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women. *Arch Osteoporos.* 2018;13(1):33. doi: 10.1007/s11657-018-0439-3.
 65. Takada J., Wada H., Iba K., Sasaki K., Dohke T., Kanaya K. et al. Combined use of ibandronate and eldelcalcitol in postmenopausal Japanese women with osteoporosis. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2016;24(3):362–366. doi: 10.1177/1602400318.
 66. Nakamura Y., Suzuki T., Kamimura M., Ikegami S., Uchiyama S., Kato H. Alfacalcidol Increases the Therapeutic Efficacy of Ibandronate on Bone Mineral Density in Japanese Women with Primary Osteoporosis. *Tohoku J Exp Med.* 2017;241(4):319–326. doi: 10.1620/tjem.241.319.
 67. Ono Y., Miyakoshi N., Kasukawa Y., Imai Y., Nagasawa H., Tsuchie H. et al. Micro-CT imaging analysis for the effects of ibandronate and eldelcalcitol on secondary osteoporosis and arthritis in adjuvant-induced arthritis rats. *Biomed Res.* 2019;40(5):197–205. doi: 10.2220/biomedres.40.197.
 68. Takeda S., Sakai S., Tanaka K., Tomizawa H., Serizawa K., Yogo K. et al. Intermittent Ibandronate Maintains Bone Mass, Bone Structure, and Biomechanical Strength of Trabecular and Cortical Bone After Discontinuation of Parathyroid Hormone Treatment in Ovariectomized Rats. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(1):65–74. doi: 10.1007/s00223-017-0255-6.
 69. Chesnut C.H., Skag A., Christiansen C., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J.A., Hoiseth A. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1241–1249. doi: 10.1359/JBMR.040325.
 70. Eisman J.A., Civitelli R., Adami S., Czerwinski E., Recknor C., Prince R. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol.* 2008;35(3):488–497. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18260172>.

Информация об авторах:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза; 630040, Россия, Новосибирск, Охотская улица, д. 81а; профессор кафедры туберкулеза, Новосибирский государственный медицинский университет; 630099, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; e-mail: urotub@yandex.ru

Трейвиш Любовь Степановна, к.м.н., заведующая поликлиническим акушерско-гинекологическим отделением, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, Медицинский центр «Авиценна»; 630099, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; e-mail: ms.lubov_tr@mail.ru

Прокудина Василина Владимировна, акушер-гинеколог, Медицинский центр «Авиценна»; 630099, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; e-mail: pvasilina_83@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina V. Kulchavenya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis; 81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040, Russia; Professor of the Department of Tuberculosis, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630099, Russia; e-mail: urotub@yandex.ru

Lyubov S. Treyvish, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Polyclinic Obstetrics and Gynecology Department, obstetrician-gynecologist of the highest qualification category, "Avicenna" Medical Center; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630099, Russia; e-mail: ms.lubov_tr@mail.ru

Vasilina V. Prokudina, Obstetrician-Gynecologist, "Avicenna" Medical Center; 7, Dmitrov Ave., Novosibirsk, 630099, Russia; e-mail: pvasilina_83@mail.ru