Проблема низкой приверженности терапии остеопороза бисфосфонатами: пути решения

О.В. Якушевская, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

В течение последних нескольких десятилетий во всем мире отмечается глобальное старение населения. Демографическая ситуация в Российской Федерации не стала исключением, являясь закономерным итогом увеличения продолжительности жизни населения. В клинической практике определены и широко изучаются гериатрические заболевания, заслуживающие первоочередного внимания в силу резкого снижения качества жизни пожилых пациентов. Остеопороз называют «безмолвной эпидемией» среди пациентов пожилого и старческого возраста. Данное заболевание ассоциировано с высоким риском низкотравматичных переломов различной локализации. Несовершенная программа реабилитации после сложных переломов и ее недостаточное финансирование вынуждают клиницистов ставить акценты на более экономически рентабельных решениях данной проблемы – профилактике и терапии остеопороза. Тактика использования остеомодифицирующих агентов (ОМА) давно отработана и широко применяется врачами различных специальностей. Бисфосфонаты (БФ) относятся к первой линии терапии остеопороза, эффективно снижают риски низкотравматичных переломов на фоне увеличения минеральной плотности костной ткани (МПК). Степень эффективности БФ во многом зависит от приверженности пациента антирезорбтивной терапии, степени компенсации дефицита витамина Д и кальция. В основе низкой приверженности терапии остеопороза лежат необходимость длительного приема БФ в течение 3–5 лет и различный спектр нежелательных явлений на фоне их использования. В статье на примере алендроната будет рассмотрена проблема низкой приверженности антирезорбтивной терапии и представлены пути ее решения.

Ключевые слова: остеопороз, антирезорбтивная терапия, бисфосфонаты, алендронат, нежелательные явления

Для цитирования: Якушевская О.В. Проблема низкой приверженности терапии остеопороза бисфосфонатами: пути решения. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):175–180. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-175-180>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The problem of low adherence to antiresorptive therapy with bisphosphonates: solutions

Oksana V. Yakushevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Over the past several decades, there has been a global aging of the population around the world. The demographic situation in the Russian Federation is no exception, being a natural result of an increase in the life expectancy of the population. In clinical practice, geriatric diseases have been identified and are widely studied, which deserve priority attention due to a sharp decline in the quality of life of elderly patients. Osteoporosis is called a “silent epidemic” among elderly and senile patients. This disease is associated with a high risk of low-traumatic fractures of various localization. The imperfect rehabilitation program after complex fractures and its insufficient funding are forcing clinicians to focus on more cost-effective solutions to this problem – the prevention and treatment of osteoporosis. Osteomodifying agents are widely used by physicians of various specialties. Bisphosphonates effectively reduce the risk of low-traumatic fractures against the background of an increase in bone mineral density. The level of effectiveness of bisphosphonates depends on the patient's adherence to antiresorptive therapy and the degree of compensation for vitamin D and serum calcium. Low adherence to osteoporosis therapy is based on the need for long-term use of bisphosphonates and a different spectrum of adverse events. In the article, using alendronate as an example, the problem of low adherence to antiresorptive therapy will be considered and ways to solve it are presented.

Keywords: osteoporosis, antiresorptive therapy, bisphosphonates, alendronate, adverse events

For citation: Yakushevskaya O.V. The problem of low adherence to antiresorptive therapy with bisphosphonates: solutions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):175–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-175-180>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно опубликованному в марте 2020 г. прогнозу Росстата, в 2035 г. ожидаемая продолжительность жизни россиян должна составить 79,1 года (73,4 года в 2019 г.)¹. На фоне увеличения данного показателя отмечается рост уровня возраст-ассоциированной патологии: сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, остеопороз и т. д. [1].

В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявлен у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43 и 44% соответственно [2, 3]. Проблема остеопороза имеет большое социальное значение в силу его осложнений. Переломы возникают при минимальной травме и требуют проведения продуманных реабилитационных мероприятий [4].

Наиболее тяжелые последствия отмечаются после переломов шейки бедренной кости. Уровень летальности после такого перелома составляет 39,3%. Постельный режим вынуждены соблюдать и нуждаются в постороннем уходе 33% выживших, у 58% отмечается ограничение активности, и только 9% пациентов возвращаются к прежнему образу жизни. Не более 12–15% больных с переломами проксимального отдела бедренной кости проводится оперативное лечение в нужном объеме. Без операции реабилитация пациентов занимает более длительный период. Пациенты с переломами шейки бедра занимают до 68% коечного фонда ортопедотравматологических учреждений и 50% нуждаются в проведении эндопротезирования [5].

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ

Средняя стоимость 1 года антирезорбтивной терапии, осложненного переломом, должна обойтись пациенту в более 60 000 руб. Прямые медицинские затраты на лечение остеопоротических переломов пяти основных локализаций за один год достигают 25 млрд руб. Стоимость лечения больных с компрессионными переломами тел позвонков у пожилых пациенток в два раза превышает стоимость лечения больных с переломом шейки бедра [6].

Медикаментозная терапия остеопороза проводится с целью снижения риска низкотравматичных переломов на фоне прироста МПК. Терапевтические стратегии предусматривают использование двух основных групп препаратов для лечения остеопороза:

- антирезорбенты (бисфосфонаты, деносумаб, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов),
- анаболические препараты (терипаратид, абалопаратид, ромозосумаб).

За последние несколько десятилетий лечение остеопороза в основном было сосредоточено на использовании антирезорбтивных средств, представленных бисфосфонатами и деносумабом, отнесенных к первой линии терапии. Анаболические препараты (остеоанаболики) потенциально обогатили терапевтический арсенал.

Данные препараты рекомендованы пациентам с высоким риском перелома в качестве лечения второй линии. Ограниченность использования остеоанаболиков заключается в возможности их назначения в течение короткого времени (1–2 года). Тем не менее большинству пациентов в течение жизни требуется более одного антиостеопоротического средства [2].

Несмотря на весомую доказательную базу эффективности вышеуказанных методов лечения, сохраняется неудовлетворенная потребность в более эффективной стратегии предотвращения переломов. Проблемы недостаточной эффективности антирезорбтивной терапии кроются в низкой приверженности. В РФ низкая приверженность антирезорбтивной терапии достигает 40–49%. Ее можно предположить в ситуации пожилого возраста, коморбидности, когнитивных нарушений, нестабильного эмоционального состояния, высокой стоимости терапии, плохой информированности пациента, различного спектра нежелательных явлений. Неадекватная приверженность терапии хронических неинфекционных заболеваний признана ВОЗ глобальной проблемой.

Термин «терапевтическая приверженность» включает в себя два понятия: «упорство» и «комплаентность». «Упорство» – продолжительность медикаментозной терапии (недели, месяцы, годы). «Комплаентность» – следование инструкции медикаментозного препарата (соблюдение режима, кратности и дозы препарата).

«Индекс использования препарата» (Medication Possession Ratio – MPR) – показатель, который используется для оценки степени приверженности терапии и представлен значением, полученным при делении количества дней приема полной дозы препарата на количество дней проводимого исследования, и выражается в процентах. При значении MPR > 80% приверженность терапии следует считать высокой. При MPR < 60% пациентов следует считать нелечеными [7].

В опубликованном метаанализе 2019 г. по изучению приверженности антирезорбтивной терапии БФ было включено 10 исследований. За год наблюдения уровень приверженных лечению пациентов, по различным данным, составил 28–74%. Частота переломов у приверженных антирезорбтивному лечению пациентов была на ~60% ниже, чем у пациентов с низким комплаенсом. Процент пациентов с индексом MPR менее 80% в течение первого года медикаментозной терапии составил 48,8% среди пациентов с остеопорозом, 27,7% – в сочетании остеопороза с артериальной гипертензией, 34,6% – с сахарным диабетом 2-го типа, 45,4% – с гиперхолестеринемией и 63,2% – с подагрой. Таким образом, сопутствующая соматическая патология дифференцировано влияет на показатель приверженности антирезорбтивной терапии [7].

В исследовании среди женщин в возрасте ≥ 50 лет, которые получали пероральную терапию БФ, были изучены 4 показателя: упорство, комплаентность, постоянство и непостоянство. Среди 48 390 женщин, начавших антирезорбтивную терапию и наблюдаемых в течение 3 лет,

¹ Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru>.

26,7% прекратили прием в течение 1 года, а 14,7% из оставшихся 35 456 женщин прекратили лечение на втором году. Показатели прекращения лечения были немного выше (29,4%, $p < 0,001$) для женщин в возрасте ≥ 75 лет. В течение трех лет 42,9% женщин хотя бы раз пропускали прием препарата сверх допустимого 60-дневного перерыва. Авторы исследования делают вывод, что оптимальное соблюдение режима лечения в первый год позволяет с высокой точностью прогнозировать оптимальное соблюдение режима лечения в последующие 1–2 года [8].

В опубликованном систематическом обзоре в 2019 г. было проанализировано «упорство» использования пероральных БФ (60 исследований, 4 070 739 пациентов). Данный показатель через 6 мес., 1, 2, 3 года варьировал от 34,8–71,3, 17,65–74,80, 12,9–60,60 и 21,0–40,0% соответственно. Частота дозирования БФ при ежедневном, еженедельном и ежемесячном приеме влияла на степень «упорства». Данный показатель в течение 6 мес. составил для ибандроната 29–57,3%, алендроната – 45,5–79% и ризедроната – 46,8–77%. «Упорство» приема препаратов в течение года составило 18,4–58,5, 12,6–70,1, 15,8–68% соответственно [9].

Неадекватные «упорство» и «комплаентность» терапии пероральными БФ, особенно при таком хроническом бессимптомном заболевании, как остеопороз, могут поставить под угрозу клинические эффекты и экономическую рентабельность использования данного класса препаратов. В ретроспективном исследовании были проанализированы медицинские карты 1 292 248 участниц программы Medicare, 26,7% из них получали антирезорбтивную терапию по поводу остеопороза. Пациентки с низкой и средней приверженностью к лечению остеопороза составили 33% (HR = 1,33; 95% ДИ 1,17–1,50, $p < 0,001$) и 19% (HR = 1,19; 95% ДИ 1,02–1,38, $p = 0,026$). У 32% пациенток с низкой приверженностью отмечался повышенный риск перелома шейки бедренной кости (HR = 1,32; 95% CI = 1,09–1,59, $p = 0,005$) и у 34% – вертебральных переломов (HR = 1,34; 95% CI = 1,09–1,63, $p = 0,005$) [10].

ФАКТОРЫ КОМПЛАЕНТНОСТИ

Побочные эффекты со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются основной причиной прекращения лечения пероральными БФ. Различные поражения пищевода также ограничивают использование пероральных БФ [11]. Поэтому в настоящее время актуальна разработка новых форм БФ с улучшенной переносимостью.

Генерический препарат, в состав которого входит алендронат (буферизированный алендронат 70 мг, БА, Binosto®, Svisisko Servisez AG (Швейцария)) выпускается в виде шипучих таблеток для приготовления буферного раствора. В сравнительных исследованиях Биносто продемонстрировал полную биоэквивалентность оригинальному алендронату (таблетированная форма, ТА) [12]. Препарат был одобрен Food and Drug Administration

(FDA) в 2012 г. и в настоящий период официально зарегистрирован более чем в 60 странах. В инструкцию внесено дополнительное показание: для пациентов, которые «не могут или не хотят глотать таблетки». В исследованиях по изучению пострегистрационного применения Биносто нежелательные явления (НЯ) со стороны ЖКТ отнесены к редким (1/10000 человек). Буферизация обеспечивает минимальный контакт препарата со слизистой оболочкой пищевода, нейтрализацию соляной кислоты в желудке и предупреждает гастроэзофагеальный рефлюкс. Требуется приема воды в объеме, в два раза меньшем, чем при приеме оригинального препарата (120/200 мл)².

В многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании пациентки с постменопаузальным остеопорозом ($n = 1\,028$) в возрасте 67 ± 9 лет принимали антирезорбтивную терапию БА. Продолжительность наблюдения составила 12 ± 3 мес. Информация о НЯ, ошибках приема препарата, «упорстве» и комплаентности была оценена с использованием шкалы комплаентности Мориски – Грина. Кумулятивная частота НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ, связанных с приемом БА, составила 9,6%, подавляющее большинство из которых соответствовали легкой и умеренной степени тяжести. Наиболее часто встречающимися НЯ были диспепсия (2,7%), гастроэзофагеальный рефлюкс (2,4%) и тошнота (2,2%). Серьезных НЯ зафиксировано не было. Соблюдение режима приема БА было высоким, о чем свидетельствует средний балл по шкале Мориски – Грина $92,8 \pm 18,6$. Авторы делают вывод, что низкие показатели отмены и высокая комплаентность по сравнению с другими препаратами позволяет предположить, что БА может повысить удовлетворенность пациентов и, следовательно, долгосрочную приверженность и эффективность [13].

В исследовании A. Giusti et al. проводилась сравнительная оценка НЯ на фоне приема ТА ($n = 144$) и его буферизированной формы ($n = 216$). «Упорство» через 6 и 12 мес. составило 91 и 81% в группе БА по сравнению с 75 и 69% в группе ТА. Разница достигла статистической значимости как через 6 ($p < 0,001$), так и через 12 мес. ($p = 0,009$). Более высокая доля пациентов, получавших ТА, прекратила лечение из-за НЯ со стороны ЖКТ (4% БА vs 11% ТА; $p = 0,027$) или по собственному желанию (6% БА vs 13% ТА; $p = 0,016$). Таким образом, терапия БА позволяет обеспечить большее «упорство» и лучшую переносимость по сравнению с ТА, что делает его оптимальной альтернативой в лечении остеопороза [14]. В другом исследовании частота НЯ со стороны ЖКТ на фоне терапии моногидратом алендроната, которые привели к ее прекращению, достигала 20,4–22,7% [15].

Стоимость остеомодифицирующего препарата также может определить степень приверженности терапии. В работе M. Hilgsmann была применена марковская модель микросимуляции, скорректированная для итальянских медицинских учреждений с целью оценки

² <https://www.vidal.ru/drugs/binosto>.

стоимости жизни в расчете на количество лет жизни с поправкой на качество (QALY) при использовании БА по сравнению с ТА, деносумабом, золедроновой кислотой и при отсутствии лечения. Во всех смоделированных популяциях терапия БА была предпочтительнее (больше QALY, более низкие затраты) по сравнению с использованием деносуемаба. Стоимость использования БА в расчете на QALY по сравнению с ТА оказалась более экономически рентабельной (ниже 20 000 €). При однолетнем сценарии терапии золедроновая кислота была связана с большим QALY и большей стоимостью (более 70 000 €), чем БА, в то время как терапия БА доминировала по соответствующим показателям в трехгодовом сценарии лечения. Таким образом, БА представляет собой экономически эффективную стратегию по сравнению с соответствующими альтернативными методами лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом [16].

Коллеги из Научно-исследовательского института ревматологии имени В.А. Насоновой проводили исследование, посвященное изучению МПК у больных системной склеродермией (ССД) и выявлению лиц, нуждающихся в противоостеопоротическом лечении. В исследование были включены 170 женщин в постменопаузе с различными формами ССД, использующих глюкокортикоиды. У женщин с ССД ОП и остеопения диагностировались чаще, чем у женщин контрольной группы: остеопороз – 49,5 vs 31% и 44,5 vs 27% соответственно. В основной группе поражения пищевода выявлены у 82 (80%) человек: гипотония пищевода – у 81 (99%), эзофагит – у 14 (17%), пищевод Барретта – у 2 (2%), у 15 (18%) пациенток поражение пищевода носило сочетанный характер. Проблемы с глотанием имели 49 (60%) женщин из группы с поражением пищевода. Всем пациентам с ОП было рекомендовано антирезорбтивное лечение. Семь пациенток с гипотонией пищевода и трудностями глотания начали терапию генерическим препаратом Биносто. Необходимо отметить, что ни у одной пациентки в течение года не возникло НЯ, повлекших необходимость прекращения терапии. Приверженность терапии составила 94% [17].

В рекомендациях Американской коллегии ревматологов по профилактике глюкокортикоидного ОП отмечено, что прием пероральных БФ предпочтительнее профилактики с использованием только препаратов кальция и нативного витамина D [18].

При отмене антирезорбтивной терапии деносумабом в случае достижения таргетной цели (переход из состояния остеопороза в остеопению) в ряде исследований было продемонстрировано увеличение риска позвоночных переломов. Вначале данное явление было расценено как нежелательное последствие терапии деносумабом. Однако в силу обратимости действия препарата в 2018 г. эксперты EMA, ECTS, PAOP (European Medicines Agency, European Calcified Tissue Society, Российская ассоциация по остеопорозу) опубликовали

консенсусное заключение, которое гласит: увеличение частоты переломов в период отмены деносуемаба – естественное течение остеопороза; необходимо информировать пациентов о потенциальном риске переломов в период после отмены терапии; после окончания терапии деносумабом требуется решение вопроса о целесообразности назначения альтернативной терапии БФ с целью закрепления антирезорбтивного эффекта [19]. В настоящее время нет четких рекомендаций относительно перевода пациентов на альтернативную антирезорбтивную терапию. Немногочисленные исследования по оценке эффективности альтернативной антирезорбтивной терапии (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедроновая кислота и терипаратид), назначенной после длительной терапии деносумабом с целью закрепления антирезорбтивного эффекта, предоставляют неоднозначные данные и требуют проведения более масштабных работ.

В исследовании DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) проводилась оценка приверженности антирезорбтивной терапии деносумабом и алендронатом. Было показано, что назначение алендроната сразу после терапии деносумабом позволяет эффективно сохранять МПК в течение года [20]. По мнению многих специалистов, длительное лечение деносумабом должно быть пролонгировано алендронатом с целью сохранения прироста МПК [21]. Алендронат эффективно снижает риски всех клинически значимых переломов (вертебральные, шейка бедренной кости, лучевая кость), является наиболее изученным препаратом в лечении первичного остеопороза у женщин и мужчин, а также вторичного глюкокортикоид-индуцированного остеопороза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема низкой приверженности касается терапии любого хронического, длительно текущего заболевания. Средняя длительность лечения остеопороза БФ составляет 3–5 лет, однако больные с высоким риском переломов должны продолжить лечение свыше 5 лет. Поэтому в каждом конкретном случае клиницист должен провести оценку тех или иных факторов, которые могут снизить «упорство» и «комплаентность» пациента. В формировании приверженности лечению имеют значение опасения пациентов, связанные с возможным развитием НЯ при длительной терапии заболевания. Информированность пациента о своем заболевании, вариантах терапевтических стратегий и ее НЯ сказывается в целом на приверженности длительной терапии. В заключение следует отметить, что буферизованная растворимая форма алендроната (Биносто) является интересным вариантом, который позволяет повысить приверженность пациентов лечению и его эффективность.

Поступила / Received 02.11.2021
Поступила после рецензирования / Revised 01.12.2021
Принята в печать / Accepted 01.12.2021

Список литературы

- Юренева С.В., Якушевская О.В., Комедина В.И. Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(13):36–45. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsirovannykh_s_vozrastom.html.
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., Канис Я.А., Пигарова Е.А., Родионова С.С. и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(2):4–21. <https://doi.org/10.14341/osteo12710>.
- Khaled A. Alswa. J. Gender Disparities in Osteoporosis. *Clin Med Res*. 2017;9(5):382–387. <https://doi.org/10.14740/jocmr2970w>.
- Camacho PM., Petak S.M. American Association of clinical endocrinologists. American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract*. 2020;26(1 Suppl):1–46. <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>.
- Ткачева О.Н., Остапенко В.С., Погосова Н.В. Аналитическая записка. «Медицинские аспекты старения населения г. Москвы». М.; 2015. 43 с. Режим доступа: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/starenie_Mos.pdf.
- Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6):392–426. <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>.
- Fardellone P, Lello S, Cano A, de Sá Moreira E, Watanabe de Oliveira R, Julian G.S., Tang B. Real-world Adherence and Persistence with Bisphosphonate Therapy in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Clin Ther*. 2019;41(8):1576–1588. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.05.001>.
- Hui R.L., Adams A.L., Niu F., Ettinger B., Yi D., Chandra M., Lo J. Predicting Adherence and Persistence with Oral Bisphosphonate Therapy in an Integrated Health Care Delivery System. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(4):503–512. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.4.503>.
- Fatoye F., Smith P., Gebrye T., Yeowell G. Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(4):e027049. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027049>.
- Keshishian A., Boytsov N., Burge R., Krohn K., Lombard L., Zhang X. et al. Examining the Effect of Medication Adherence on Risk of Subsequent Fracture Among Women with a Fragility Fracture in the U.S. Medicare Population. *Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(11):1178–1190. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.17054>.
- Messerli M., Aschwanden R., Buslau M., Hersberger K.E., Arnet I. Swallowing difficulties with medication intake assessed with a novel self-report questionnaire in patients with systemic sclerosis – a cross-sectional population study. *Patient Preference and Adherence*. 2017;11:1687–1699. <https://doi.org/10.2147/PPA.S142653>.
- Ершова О.Б. Применение алендроната в терапии остеопороза. *Медицинский совет*. 2019;21:142–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-142-146>.
- Minisola S., Vargas A., Mauro G., Madurga F., Adami G., Black D. et al. A Prospective Open-Label Observational Study of a Buffered Soluble 70 mg Alendronate Effervescent Tablet on Upper Gastrointestinal Safety and Medication Errors: The GastroPASS Study. *JBMR Plus*. 2021;5(7):e10510. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10510>.
- Giusti A., Bianchi G., Barone A., Black D.M. A novel effervescent formulation of oral weekly alendronate (70 mg) improves persistence compared to alendronate tablets in post-menopausal women with osteoporosis. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(9):2529–2537. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01777-9>.
- Adachi J., Faraawi R., O'Mahony M., Nayar A., Massaad R., Evans J., Yacik C. Upper gastrointestinal tolerability of alendronate sodium monohydrate 10 mg once daily in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory study. *Clin Ther*. 2009;31(8):1747–1753. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.08.016>.
- Hilgsmann M., Maggi S., Veronese N., Sartori L., Reginster J.-Y. Cost-effectiveness of buffered soluble alendronate 70 mg effervescent tablet for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis in Italy. *Osteoporos Int*. 2021;32(3):595–606. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05802-5>.
- Добровольская О.В., Демин Н.В., Смирнов А.В., Торопцова Н.В. Состояние минеральной плотности костной ткани и потребность в противоостеопоротической терапии у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. *Медицинский совет*. 2019;9(7):72–79. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-72-79>.
- Торопцова Н.В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):144–151. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2518>.
- Белая Ж.Е., Билезикян Л.П., Ершова О.Б., Лесняк О.М., Марченкова Л.А., Родионова С.С. и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносумаба и резолюция совета экспертов РАОП. *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(1):17–22. <https://doi.org/10.14341/osteo9760>.
- Freemantle N., Satram-Hoang S., Tang E.-T., Kaur P., Macarios D., Siddhanti S. et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):317–326. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1780-1>.
- Anagnostis P., Gkekas N.K., Potoupnis M., Kenanidis E., Tsiroidis E., Goulis D. New therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas*. 2019;120:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.11.010>.

References

- Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V., Komedina V.I. Perimenopause is a Golden Time for the Prevention of Age-Related Diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(13):36–45. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/perimenopauza_zolotoe_vremya_dlya_profilaktiki_zabolevaniy_assotsirovannykh_s_vozrastom.html.
- Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Grebennikova T.A., Kanis J.A., Pigarova E.A., Rodionova S.S. et al. Summary of the draft federal clinical guidelines for osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(2):4–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12710>.
- Khaled A. Alswa. J. Gender Disparities in Osteoporosis. *Clin Med Res*. 2017;9(5):382–387. <https://doi.org/10.14740/jocmr2970w>.
- Camacho PM., Petak S.M. American Association of clinical endocrinologists. American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract*. 2020;26(1 Suppl):1–46. <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>.
- Tkacheva O.N., Ostapenko V.S., Pogossova N.V. *Medical aspects of the aging population of Moscow. Analytic note*. Moscow; 2015. 43 p. (In Russ.) https://rgnkc.ru/images/metod_materials/starenie_Mos.pdf.
- Melnichenko G.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemi endocrinologii = Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392–426. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>.
- Fardellone P, Lello S, Cano A, de Sá Moreira E, Watanabe de Oliveira R, Julian G.S., Tang B. Real-world Adherence and Persistence with Bisphosphonate Therapy in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Clin Ther*. 2019;41(8):1576–1588. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.05.001>.
- Hui R.L., Adams A.L., Niu F., Ettinger B., Yi D., Chandra M., Lo J. Predicting Adherence and Persistence with Oral Bisphosphonate Therapy in an Integrated Health Care Delivery System. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(4):503–512. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.4.503>.
- Fatoye F., Smith P., Gebrye T., Yeowell G. Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(4):e027049. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027049>.
- Keshishian A., Boytsov N., Burge R., Krohn K., Lombard L., Zhang X. et al. Examining the Effect of Medication Adherence on Risk of Subsequent Fracture Among Women with a Fragility Fracture in the U.S. Medicare Population. *Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(11):1178–1190. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.17054>.
- Messerli M., Aschwanden R., Buslau M., Hersberger K.E., Arnet I. Swallowing difficulties with medication intake assessed with a novel self-report questionnaire in patients with systemic sclerosis – a cross-sectional population study. *Patient Preference and Adherence*. 2017;11:1687–1699. <https://doi.org/10.2147/PPA.S142653>.
- Ershova O.B. Use of alendronate in the therapy of osteoporosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;21:142–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-142-146>.
- Minisola S., Vargas A., Mauro G., Madurga F., Adami G., Black D. et al. A Prospective Open-Label Observational Study of a Buffered Soluble 70 mg Alendronate Effervescent Tablet on Upper Gastrointestinal Safety and Medication Errors: The GastroPASS Study. *JBMR Plus*. 2021;5(7):e10510. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10510>.
- Giusti A., Bianchi G., Barone A., Black D.M. A novel effervescent formulation of oral weekly alendronate (70 mg) improves persistence compared

- to alendronate tablets in post-menopausal women with osteoporosis. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(9):2529–2537. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01777-9>.
15. Adachi J., Faraawi R., O'Mahony M., Nayar A., Massaad R., Evans J., Yacik C. Upper gastrointestinal tolerability of alendronate sodium monohydrate 10 mg once daily in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory study. *Clin Ther.* 2009;31(8):1747–1753. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.08.016>.
 16. Hilgsmann M., Maggi S., Veronese N., Sartori L., Reginster J.-Y. Cost-effectiveness of buffered soluble alendronate 70 mg effervescent tablet for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis in Italy. *Osteoporos Int.* 2021;32(3):595–606. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05802-5>.
 17. Dobrovolskaya O.V., Demin N.V., Smirnov A.V., Toropectsova N.V. Bone mineral density status and the need for anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women with systemic scleroderma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(9):72–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-72-79>.
 18. Toropectsova N.V. Review of american college of rheumatology (ACR) clinical guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(2):144–151. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2518>.
 19. Belaya Z.E., Bilezikian J.P., Ershova O.B., Lesnyak O.M., Marchenkova L.A., Rodionova S.S. et al. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(1):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo9760>.
 20. Freemantle N., Satram-Hoang S., Tang E.-T., Kaur P., Macarios D., Siddhanti S. et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):317–326. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1780-1>.
 21. Anagnostis P., Gkekas N.K., Potoupnis M., Kenanidis E., Tsiridis E., Goulis D. New therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas.* 2019;120:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.11.010>.

Информация об авторе:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Научный исследовательский медицинский институт акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Information about the author:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aluckyone777@gmail.com