

## Боль в спине и остеопороз позвоночника в клинической практике

**Н.В. Пизова**<sup>✉1</sup>, e-mail: pizova@yandex.ru

**А.В. Пизов**<sup>2</sup>, e-mail: avpizov@yandex.ru

<sup>1</sup> Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

<sup>2</sup> Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1

### Резюме

Боль в спине является распространенной клинической и значительной социально-экономической проблемой. Боль в спине – симптом, а не нозологическая форма. Остеопороз – болезнь скелета, при которой, несмотря на нормальную минерализацию костной ткани, наблюдается снижение костной массы и нарушение целостности (структуры) костной ткани. В статье рассмотрены основные причины первичного и вторичного остеопороза. Представлены основные модифицируемые и немодифицируемые факторы риска возникновения остеопороза и переломов. Описаны основные патологические состояния и заболевания, ассоциированные с риском развития остеопороза. Углубленно рассмотрена проблема остеопороза позвоночника как одна из причин механических болевых эпизодов в спине у пожилых пациентов. Представлены клинические особенности компрессионных переломов позвонков при остеопорозе у женщин после наступления менопаузы. Рассмотрены методы консервативного лечения остеопороза. Наибольшее внимание уделено таким эффективным антиостеопоротическим препаратам, как бисфосфонаты. Проанализированы данные об эффективности и переносимости препаратов алендроновой кислоты как наиболее изученного препарата из группы бисфосфонатов. Представлена информация о новой лекарственной форме алендроновой кислоты – шипучих растворимых таблетках (Биносто).

**Ключевые слова:** первичный и вторичный остеопороз, постменопаузальный остеопороз, бисфосфонаты, алендроновая кислота

**Для цитирования:** Пизова Н.В., Пизов А.В. Боль в спине и остеопороз позвоночника в клинической практике. *Медицинский совет.* 2019;(18):119-126. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-119-126.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Back pain and spinal osteoporosis in clinical practice

**Nataliya V. Pizova**<sup>✉1</sup>, e-mail: pizova@yandex.ru

**Aleksandr V. Pizov**<sup>2</sup>, e-mail: avpizov@yandex.ru

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinskiy»: 150000, Russia, Yaroslavl, Respublikanskaya St., 108/1

### Abstract

Back pain is a common clinical and socioeconomic problem. Back pain is a symptom, not a nosological form. Osteoporosis is a skeletal disease in which, despite normal bone mineralization, bone loss and bone (structure) integrity is observed. The article considers the main causes of primary and secondary osteoporosis. The main modifiable and unmodifiable risk factors for osteoporosis and fractures are presented. The main pathological conditions and diseases associated with the risk of osteoporosis are described. The problem of osteoporosis of the spine as one of the causes of mechanical painful episodes in the back of elderly patients is considered in depth. Clinical features of compression vertebral fractures in osteoporosis in women after menopause are presented. The methods of conservative treatment of osteoporosis are considered. The greatest attention is paid to such effective antiosteoporotic drugs as bisphosphonates. The data on the efficacy and tolerability of alendronic acid preparations as the most studied preparation from the group of bisphosphonates are analyzed. The information on the new medicinal form of alendronic acid – sparkling soluble tablets (Binosto) is presented.

**Keywords:** primary and secondary osteoporosis, postmenopausal osteoporosis, bisphosphonates, alendronic acid

**For citation:** Pizova N.V., Pizov A.V. Back pain and spinal osteoporosis in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(18):119-126. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-119-126.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Боль в спине является распространенной клинической и значительной социально-экономической проблемой. Пожизненная распространенность болей в спине составляет 60–80% [1–3]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в поликлинике Москвы, из 1 300 первичных пациентов, обратившихся за амбулаторной медицинской помощью, у 24,9% основной причиной обращения была боль в пояснично-крестцовой области. В течение последнего года боль в поясничной области беспокоила 52,9% опрошенных, а в течение последнего месяца – 38,5% [4]. Боль в спине – симптом, а не нозологическая форма, поэтому при ее классификации нередко применяются анатомо-топографические термины, не отражающие сути патологического процесса, а обозначающие область, в которой локализируются болевые ощущения. Боль в спине является одной из наиболее важных факторов, влияющих на состояние здоровья и функциональные возможности у пожилых людей, с преобладанием от 12 до 42% у лиц старше 65 лет [5]. Она чаще встречается у пожилых женщин, чем у мужчин, и женщины чаще испытывают боль в течение более длительного времени, чем мужчины [6, 7].

Остеопороз (ОП) – болезнь скелета, при которой, несмотря на нормальную минерализацию костной ткани, наблюдается снижение костной массы и нарушение целостности (структуры) костной ткани. Основное последствие остеопороза – увеличение «хрупкости» костей, что приводит к их переломам после минимальной травмы [8]. По различным оценкам, более 200 млн человек страдают остеопорозом, он поражает до 30% женщин [9, 10].

Выделяют два основных типа ОП – первичный и вторичный. К первичному относят возрастзависимые потери костной массы (постменопаузальный и сенильный) и остеопатии неясной этиологии (ювенильный – ОП детей и подростков, идиопатический – ОП взрослых молодого и среднего возраста). В настоящее время рассматривают две основные формы первичного остеопороза: тип I и тип II. Остеопороз типа I (с высоким костным метаболизмом) встречается у 5–20% женщин, наиболее часто в возрасте 50–75 лет. Его развитие связывают со снижением синтеза эстрогенов в период менопаузы. Остеопороз типа II (с низким костным обменом), или сенильный остеопороз, связан с нарушением координации процессов резорбции и формирования костной ткани, развивается с одинаковой частотой у женщин и у мужчин. Таким образом, у пожилых женщин одновременно может иметь место и постменопаузальный, и сенильный остеопороз [11–14]. Вторичный остеопороз обычно является осложнением различных заболеваний (эндокринных, воспалительных, гематологических, гастроэнтерологических и др.) или лекарственной терапии (например, глюкокортикоидный остеопороз). Вторичный ОП развивается вследствие целого ряда заболеваний, генетических нарушений, хирургических вмешательств и приема лекарственных препаратов. Наиболее распространен первичный ОП: отношение частоты его встречаемости к частоте встреча-

емости всех форм вторичного ОП достигает 4:1 [15]. В *таблице 1* представлены основные факторы риска возникновения ОП и ассоциированных с ним переломов.

Основные патологические состояния и заболевания, ассоциированные с риском развития ОП, представлены в *таблице 2* [17].

Нетравматическая остеопоротическая компрессия позвонка является одной из причин механических болевых эпизодов в спине у пожилых пациентов. В недавнем исследовании отмечено, что компрессионные переломы позвоночника поражают более 1,5 млн американцев ежегодно и встречаются с частотой 10,7 на 1000 женщин и 5,7 на 1000 мужчин [18, 19]. Также было показано, что если диагностируется компрессионный перелом позвоночника, то частота новых переломов увеличивается в пять раз, а если выявляется два перелома, то риск новых переломов увеличивается в двенадцать раз [19–21]. Эти переломы приводят к хронической и острой боли, снижению качества жизни, потере самооценки, социальной изоляции, повышенному риску падений и переломов, а также повышенному уровню смертности [22]. Как мужчины, так и женщины подвержены компрессионным переломам позвонков. Тем не менее на практике не диагностируется каждая четвертая женщина с переломами позвонков [23].

Около 66% женщин, у которых остеопороз осложнился компрессионными переломами позвоночника, страдают от хронической боли в спине, при этом 26% испытывают ежедневную боль продолжительностью свыше 10 ч [24]. Компрессионные переломы позвонков при остеопорозе, осложненные острой болью, чаще встречаются в первые

● **Таблица 1.** Факторы риска возникновения ОП и переломов (Клинические рекомендации Российской ассоциации по ОП, 2010) [16]

● **Table 1.** Risk factors for OP and fractures (Clinical Recommendations of the Russian Association on OP, 2010) [16]

| Факторы риска    | Характеристика  |
|------------------|---|
| Модифицируемые   | Низкая МПКТ*<br>Курение<br>Масса тела < 57 кг или ИМТ** < 20 кг/м <sup>2</sup><br>Недостаточное потребление кальция<br>Дефицит витамина D<br>Алкоголизм<br>Склонность к падениям<br>Низкая физическая активность<br>Прием медикаментов (кортикостероиды, антиконвульсанты, гепарин и др.) |
| Немодифицируемые | Возраст старше 65 лет<br>Женский пол<br>Белая (европеоидная) раса<br>Наличие низкотравматичных переломов в анамнезе<br>Наличие переломов у близкого родственника<br>Ранняя менопауза (в том числе хирургическая)<br>Сахарный диабет 2-го типа<br>Ревматоидный артрит<br>Целиакия          |

\*МПКТ – минеральная плотность костной ткани.

\*\*ИМТ – индекс массы тела.

- **Таблица 2.** Патологические состояния и заболевания, ассоциированные с риском развития ОП
- **Table 2.** Pathological conditions and diseases associated with the risk of OP development

| Заболевания/патологические состояния   | Уровень доказательности |
|--|-------------------------|
| Ревматоидный артрит  | A                       |
| Сахарный диабет 2-го типа  | A                       |
| Целиакия   | A                       |
| Иммобилизация (>2 мес.)  | B                       |
| Хроническая обструктивная болезнь легких   | C                       |
| Другие болезни органов пищеварения (состояние после резекции желудка, мальабсорбция, хронические заболевания печени, хронические воспалительные заболевания кишечника) | C                       |
| Ревматические заболевания (системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит)  | C                       |
| Заболевания эндокринной системы (болезнь и синдром Иценко – Кушинга, сахарный диабет 1-го типа, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз)  | C                       |
| Заболевания почек (хроническая почечная недостаточность, почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони, идиопатическая гиперкальциурия, изолированная гипофосфатемия)   | C                       |
| Заболевания системы крови (миеломная болезнь, талассемия, системный мастоцитоз, лейкозы и лимфомы)   | C                       |
| Генетические нарушения (несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса – Данло, гомоцистинурия и лизинурия)   | C                       |
| Трансплантация неполых органов (печень, легкие, сердце, почки, костный мозг)   | C                       |

15–20 лет после наступления менопаузы (постменопаузальный остеопороз) и имеют следующие клинические особенности [25]:

- возникают в результате компрессионной нагрузки (подъем груза, изменение положения тела);
- страдают позвонки, испытывающие наибольшую осевую нагрузку (X–XII – грудные и I–II – поясничные позвонки);
- боль может иррадиировать в грудную клетку, брюшную полость с резким ограничением движений;
- при локализации перелома в I поясничном позвонке боль может иррадиировать в гребни подвздошных костей и бедра;
- болевой синдром длится 1–2 нед., затем постепенно стихает в течение 2–3 мес.

В результате снижения высоты тел позвонков и возрастания переднезадней кривизны в месте перелома происходит компенсаторное увеличение поясничного лордоза, что может также служить дополнительной причиной возникновения болевого синдрома. Компрессионные переломы неизбежно приводят к снижению роста и выраженному грудному кифозу. Каждый компрессионный перелом уменьшает длину позвоночника примерно на 1 см. Прогрессирующее изменение осанки приводит к длительному рефлекторному напряжению и укорочению околопозвоночных мышц, которые являются причиной развития хронической боли в спине. Пациенты нуждаются в многократном отдыхе в течение дня в положении лежа [26].

Малоизученной формой ОП, которая практически в равной доле случаев относится либо к идиопатическому, либо к вторичному ОП, является мужской ОП. Потери костной массы у мужчин начинаются в более позднем

возрасте, чем у женщин, и происходят более медленно. Вместе с тем установлено, что смертность от переломов бедра в течение первого года у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин, а жизненный риск возникновения ОП-переломов для мужчин в возрасте 60 лет оценивается в 25% [16, 27]. К факторам риска развития ОП у мужчин относятся гипогонадизм, низкая физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, дефицит кальция и витамина D, астеническое телосложение, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [26].

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Консервативное лечение острых остеопоротических компрессионных переломов с целью уменьшения боли и улучшения функционального состояния включает ацетаминофен, ибупрофен, опиоиды, физиотерапию, реабилитационные программы и постельный режим. Готовность к компрессионным переломам часто делается для удобства пациента и вряд ли повлияет на стабильность позвоночника [28]. Небольшое исследование подтвердило использование полужесткого грудно-поясничного ортеза для улучшения походки [29]. Лечение основного заболевания, которое приводит к перелому позвоночника, является рекомендуемым подходом.

Препараты для лечения остеопороза можно условно разделить на антирезорбтивные (бисфосфонаты, деносумаб), преимущественно подавляющие костную резорбцию, действуя на остеокласт, и анаболические (терипаратид), которые преимущественно усиливают костеобразование [30]. Для эффективного лечения остеопороза доступно множество одобренных препаратов [31]. Например, у женщин в постменопаузе с остео-

порозом было показано, что применение препаратов первой линии, таких как алендронат, приводит к снижению риска до 45% новых переломов позвонков и до 30% для других типов переломов [32]. У мужчин было показано, что лечение золедроновой кислотой приводит к снижению риска нового перелома позвоночника у мужчин на 67% [33].

При компрессионных переломах, наряду с эффективным обезболиванием, показано назначение антиостеопоротических средств в сочетании с препаратами кальция и витамина D3. Перед началом лечения остеопороза патогенетическими средствами необходимо исследовать уровни общего кальция и фосфора в сыворотке крови, а также содержание креатинина для выявления противопоказаний к лечению либо коррекции нарушений (степень рекомендации D).

Наиболее эффективными антиостеопоротическими препаратами, несомненно, являются бисфосфонаты. Согласно международным рекомендациям, применение бисфосфонатов показано женщинам с остеопорозом (Т-критерий < 2,5) без предшествующих переломов и женщинам с остеопенией (Т-критерий < 1) с предшествующими переломами, а также при остеопорозе у мужчин и глюкокортикоидном остеопорозе [34]. Бисфосфонаты (БФ) представляют собой аналоги неорганических пирофосфатов, в которых атом кислорода заменен на атом углерода, что делает молекулу более стабильной. Химическая связь P-C-P не разлагается энзиматически, вследствие чего в организме человека не образуется промежуточных метаболитов, молекула выводится неизменной почками, поэтому важно учитывать скорость клубочковой фильтрации. При костной резорбции остеокласт захватывает БФ, наиболее вероятно, вместе с кальцием и костным матриксом [35]. Нитроген-содержащий БФ связывается с ферментом фарнезилпирофосфатсинтазой, что блокирует синтез фарнезилдифосфата, необходимого для образования геранил-геранил-дифосфата. Вследствие этого останавливается модификация сигнальных белков, важных для нормальной функции остеокласта. Таким образом, ухудшается работа остеокласта, уменьшается резорбтивная поверхность, что в дальнейшем может приводить к апоптозу [36, 37].

Алендроновая кислота – наиболее изученный БФ, зарегистрирован для лечения постменопаузального остеопороза с 1995 г. Алендроновая кислота значительно снижает риск переломов тел позвонков и внепозвоночных переломов у женщин с ОП, переломами и без них в анамнезе [38–40]. Эффективность в отношении переломов сохраняется даже у женщин с очень высоким риском (больные с выраженной потерей костной массы или женщины старшего возраста) [41]. Воле и соавт. показали, что алендроновая кислота на 13,8% увеличивает риск минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на поясничном уровне позвоночника в течение 10-летнего приема [42]. В исследовании III фазы в Японии увеличение МПКТ на поясничном уровне позвоночника составило 6,2% для алендроновой кислоты (5 мг в день) через 48 недель терапии [43]. В другом исследовании также было выявлено

увеличение МПКТ на поясничном уровне позвоночника на 9,2% через 3 года лечения алендроновой кислотой (5 мг в день) [44]. По результатам исследований, проведенных у мужчин с Т-критерием  $-2,0$  SD и ниже в области шейки бедра и наличием низкотравматичных переломов, прием алендроната на протяжении 24 мес. приводил к увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника на 7,1% по сравнению с 1,8% в группе больных, получавших только кальций и витамин D. Кроме того, его применение позволило снизить риск переломов позвонков, определяемых при рентгеноморфометрии позвоночника [45]. Расходы на годовую терапию алендронатом попадают в зону социальной приемлемости для получения адекватного уровня качества жизни в течение года (quality-adjusted life year – QALY), установленную органами здравоохранения Великобритании [46]. В связи с этим Британский национальный институт качества медицинской помощи (National Institute for Clinical Excellence, NICE) рекомендует алендронат в качестве лекарственного средства первого выбора для лечения постменопаузального остеопороза, а также как эталонную терапию для всех других антиостеопоротических препаратов, которые, в свою очередь, могут быть назначены только пациентам с низкой переносимостью алендроната и/или имеющим тяжелый осложненный остеопороз [47]. Поэтому препараты алендроновой кислоты многие годы используются у пациентов с остеопорозом с учетом благоприятного профиля соотношения клинической эффективности и стоимости.

Приверженность больных к назначаемой фармакологической терапии является одним из важнейших факторов, влияющих на эффективность лечения остеопороза. Низкая приверженность лечению ассоциируется с различными состояниями: повышением риска переломов, снижением качества жизни, возрастанием затрат, связанных с лечением переломов [48, 49]. Низкая приверженность к назначаемой фармакологической терапии остеопороза отмечается в разных странах. Так, по данным Hansen С. с соавт., в Дании только 56,6% пациентов, получающих терапию, упорны и комплаентны, 4,7% – упорны, но не комплаентны и 38,7% – неупорны [50]. По данным отдельных российских исследований, только 14% пациентов с остеопорозом в РФ начинают рекомендованное лечение, а 16% прекращают его, преимущественно в первые 3–6 мес. от начала приема медикаментов. Среди тех, кто продолжают прием лечения, только 40% делают это регулярно [51]. Также по результатам исследований отмечено, что через 6 мес. на терапии таблетированным алендронатом натрия в дозировке 70 мг для приема 1 раз в неделю остается не более 40% пациентов [52]. В то же время сейчас доказано, что снижение риска переломов на фоне приема алендроната достигается, только если пациент соблюдает режим приема не менее чем на 50%, а максимальный клинический эффект достигается при уровне комплаенса не менее 75% [53].

При рассмотрении причин низкой приверженности к терапии и преждевременного прекращения лечения

необходимо учитывать и фактор переносимости терапии, и частоту развития побочных реакций. Нежелательные эффекты, особенно со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и отсутствие мотивации пациентов являются одними из основных в отношении низкой приверженности терапии остеопороза. Нежелательные явления со стороны ЖКТ при приеме бисфосфонатов были описаны как при экспериментальных исследованиях на животных, так и в клинических испытаниях [54], в которых представлена разная частота этих нежелательных явлений [55, 56].

Бисфосфонаты представляют собой крупные молекулы с очень низкой липофильностью, в связи с чем их транспорт через слизистую оболочку ЖКТ затруднен [57]. Как следствие, учитывая особенность молекулярной структуры бисфосфонатов, их абсорбция происходит только через межклеточное пространство и крайне медленно, в результате чего возникает отек и воспаление тканей. Имеет значение и то, что бисфосфонаты химически относятся к группе кислот (например, алендроновая кислота) и обладают за счет этого характерными раздражающими свойствами [58].

Сегодня на мировом фармакологическом рынке представлена новая лекарственная форма алендроната в виде шипучих растворимых таблеток (Биносто), которая, как и стандартная форма, назначается в дозе 70 мг один раз в неделю. При растворении таблетки Биносто в воде образуется буферный раствор с относительно высоким

уровнем pH и высокой способностью нейтрализации кислоты желудочного сока. Буферный раствор Биносто позволяет полностью солидизировать алендронат и снизить до минимума контакт между частицами препарата и слизистой оболочкой верхних отделов ЖКТ, уменьшить местный раздражающий эффект и вероятность возникновения гастроэзофагеального рефлюкса. Все это ведет к значимому уменьшению числа нежелательных явлений со стороны пищевода и желудка [59]. У Биносто подтверждена полная биоэквивалентность оригинальному таблетированному алендронату [60].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ведение пациента с болями в спине в пожилом возрасте должно проходить в соответствии с индивидуальной программой обследования и лечения. Также необходимо отметить, что длительное применение препаратов алендроновой кислоты является эффективным средством профилактики и лечения остеопороза. С учетом хорошей переносимости и наличия полной биоэквивалентности препарат Биносто может назначаться длительно как в варианте монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоротическими препаратами.



Поступила / Received 12.10.2019  
Отрецензирована / Review 27.10.2019  
Принята в печать / Accepted 03.11.2019

## Список литературы

- Nachemson A. Epidemiology and the economics of low back pain. In: Herkowitz H., Dvorak J., Bell G., Nordin M., Grob D., (eds). *The Lumbar Spine*. 3rd edition. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott; 2004.
- Shiri R., Solovieva S., Husgafvel-Pursiainen K., Taimela S., Saarikoski L.A., Huupponen R., Viikari J., Raitakari O.T., Viikari-Juntura E. The association between obesity and the prevalence of low back pain in young adults: the cardiovascular risk in young finns study. *American Journal of Epidemiology*. 2008;167(9):1110–1119. doi: 10.1093/aje/kwn007.
- Strine T.W., Hootman J.M. US national prevalence and correlates of low back and neck pain among adults. *Arthritis Care and Research*. 2007;57(4):656–665. doi: 10.1002/art.22684.
- Дубинина Т.В., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Частота и характер болей в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве. Сообщение II. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(2):6–12. Режим доступа: doi: 10.14412/1995-4484-2008-425.
- Leveille S.G., Guralnik J.M., Hochberg M., Hirsch R., Ferrucci L., Langlois J., Rantanen T., Ling S. Low back pain and disability in older women: independent association with difficulty but not inability to perform daily activities. *Journals of Gerontology Series A*. 1999;54(10):487–493. doi: 10.1093/gerona/54.10.m487.
- Hartvigsen J., Christensen K., Frederiksen H. Back and neck pain exhibit many common features in old age: a population-based study of 4,486 danish twins 70–102 years of age. *Spine*. 2004;29(5):576–580. doi: 10.1097/01.brs.0000099394.18994.2f.
- Leboeuf-Yde C., Nielsen J., Kyvik K.O., Fejer R., Hartvigsen J. Pain in the lumbar, thoracic or cervical regions: do age and gender matter? A population-based study of 34,902 Danish twins 20–71 years of age. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2009;10(1):39. doi: 10.1186/1471-2474-10-39.
- Sambrook P., Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;(367):2010–2018. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68891-0.
- Pfeifer M., Gehlen M., Hinz C. Spinal orthoses in the treatment of vertebral fractures with osteoporosis: A systematic review article. *Z Rheumatol*. 2017;76(10):860-868. doi: 10.1007/s00393-017-0404-5.
- Ralston S.H., Fraser J. Diagnosis and management of osteoporosis. *Practitioner*. 2015;259(1788):15-9. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26882774.
- Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-795. doi: 10.1001/jama.285.6.785.
- Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. *Проблема остеопороза в ревматологии*. М.: Стин; 1997.
- Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1998;338(11):736-746. doi: 10.1056/NEJM199803123381107.
- Беневоленская Л.И. Общие принципы профилактики и лечения остеопороза. *Consilium medicum*. 2000;(2):240-244. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/00\_06/240.shtml.
- Беневоленская Л.И. *Руководство по остеопорозу*. М.: Бинном; 2003.
- Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. (ред). *Остеопороз*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Мурадян А.А., Шостак Н.А. Остеопороз в общетерапевтической практике: от диагностической гипотезы – к дифференциальному диагнозу. *Клиницист*. 2012;6(2):67-75. doi: 10.17650/1818-8338-2012-6-2-67-75.
- Grossman D.C., Curry S.J., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319(15):1592-1599. doi: 10.1001/jama.2018.3185.
- Sözen T., Özişik L., Başaran N.Ç. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):46-56. doi: 10.5152/eur-jrheum.2016.048.
- Alexandru D., So W. Evaluation and management of vertebral compression fractures. *Perm J*. 2012;16(4):46-51. doi: 10.7812/tpp/12-037.
- Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C., Hanley D.A., Barton I., Broy S.B., et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285(3):320-323. doi: 10.1001/jama.285.3.320.
- Roux C., Fechtenbaum J., Kolta S., Briot K., Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int*. 2007;18(12):1617-1624. doi: 10.1007/s00198-007-0413-1.
- Hendrickson N.R., Pickhardt P.J., Del Rio A.M., Rosas H.G., Anderson P.A. Bone Mineral

- Density T-Scores Derived from CT Attenuation Numbers (Hounsfield Units): Clinical Utility and Correlation with Dual-energy X-ray Absorptiometry. *Iowa Orthop J.* 2018;(38):25-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6047737/>.
24. Bianchi M.L., Orsini M.R., Saraifoger S., Ortolani S., Radaelli G., Betti S. Quality of life in post-menopausal osteoporosis. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;(3):78. doi: 10.1186/1477-7525-3-78.
  25. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Швырева Н.М., Егорова В.А. Боль в спине у пожилых – подходы к диагностике и лечению. *Клиницист.* 2011;5(3):73-77. doi: 10.17650/1818-8338-2011-3-73-77.
  26. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Боль в спине, ассоциированная с остеопорозом, – алгоритм ведения. Подходы к терапии. *Клиницист.* 2012;6(1):86-90. doi: 10.17650/1818-8338-2012-1-86-90.
  27. Painter S.E., Kleerekoper M., Camacho P.M. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract.* 2006;12(4):436-45. doi: 10.4158/EP.12.4.436.
  28. McCullough B.J., Comstock B.A., Deyo R.A., Kreuter W., Jarvik J.G. Major medical outcomes with spinal augmentation vs conservative therapy. *JAMA Intern Med.* 2013;173(16):1514-21. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.8725.
  29. Zhan Y., Jiang J., Liao H., Tan H., Yang K. Risk Factors for Cement Leakage After Vertebroplasty or Kyphoplasty: A Meta-Analysis of Published Evidence. *World Neurosurg.* 2017;(101):633-642. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.124.
  30. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI века. *Проблемы эндокринологии.* 2011;57(1):35-45. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endokrinologii/2011/1/030375-9660201116>.
  31. MacLean C., Newberry S., Maglione M., McMahon M., Ranganath V., Suttorp M., et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2008;148(3):197-213. doi: 10.7326/0003-4819-148-3-200802050-00198.
  32. Feldstein A.C., Nichols G., Orwoll E., Elmer P.J., Smith D.H., Herson M., Aickin M. The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16(8):953-62. doi: 10.1007/s00198-005-1950-0.
  33. Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B., et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1714-23. doi: 10.1056/NEJMoa1204061.
  34. Mellström D.D., Sörensen O.H., Goemaere S., Roux C., Johnson T.D., Chines A.A. Seven Years of Treatment with Risedronate in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004;75(6):462-468. doi: 10.1007/s00223-004-0286-7.
  35. Thompson K. Cytosolic Entry of Bisphosphonate Drugs Requires Acidification of Vesicles after Fluid-Phase Endocytosis. *Molecular Pharmacology.* 2006;69(5):1624-1632. doi: 10.1124/mol.105.020776.
  36. Dunford J., Rogers M., Ebetino F., Phipps R., Coxon F. Inhibition of Protein Prenylation by Bisphosphonates Causes Sustained Activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases. *J Bone Miner Res.* 2006;21(5):684-694. doi: 10.1359/jbmr.060118.
  37. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза. *Доктор.Ру.* 2010;(7):29-38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17111534>.
  38. Liberman U.A., Weiss S.R., Bröll J., Minne H.W., Quan H., Bell N.H., et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995;333(22):1437-1443. doi: 10.1056/NEJM199511303332201.
  39. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B., Cauley J.A., Thompson D.E., Nevitt M.C., et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet.* 1996;348(9041):1535-41. doi: 10.1016/s0140-6736(96)07088-2.
  40. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E., Applegate W.B., Barrett-Connor E., Musliner T.A., et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone mineral density but without vertebral fractures. *JAMA.* 1998;280(24):2077-82. doi: 10.1001/jama.280.24.2077.
  41. Ensrud K.E., Black D.M., Palermo L., Bauer D.C., Barrett-Connor E., Quandt S.A., Thompson D.E., Karpf D.B. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk. *Arch Intern Med.* 1997;157(22):2617-24. doi: 10.1001/archinte.1997.00440430099012.
  42. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P., Tucci J.R., Emkey R.D., Tonino R.P., et al. Alendronate phase III osteoporosis treatment study group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1189-1199. doi: 10.1056/NEJMoa030897.
  43. Shiraki M., Kushida K., Fukunaga M., Kishimoto H., Taga M., Nakamura T., et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Research Group A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999;(10):183-192. doi: 10.1007/s001980050214.
  44. Kushida K., Shiraki M., Nakamura T., Kishimoto H., Morii H., Yamamoto K., et al. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. *J Bone Miner Metab.* 2004;(22):462-468. doi: 10.1007/s00774-004-0508-0.
  45. Olszynski W.P., Davison K.S., Ioannidis G., Brown J.P., Hanley D.A., Josse R.G., et al. Effectiveness of alendronate and etidronate in the treatment of osteoporosis in men: a prospective observational study. *Osteoporos Int.* 2006;17(2):217-24. doi: 10.1007/s00198-005-1965-6.
  46. Hagsten S., Svensson O., Gardulf A. Health-related quality of life and self-reported ability concerning ADL and IADL after hip fracture: a randomized trial. *Acta Orthop.* 2006;(77):114-119. doi: 10.1080/17453670610045786.
  47. NICE, National Institute for Clinical Excellence (London, U.K.) 2011 a/b. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). Available at <http://publications.nice.org.uk/alendronate-etidronate-risedronate-raloxifene-and-strontium-ranelate-for-the-primary-prevention-ta160>. Accessed 7 Dec 2013.
  48. Kanis J.A., Cooper C., Hilgismann M., Rabenda V., Reginster J.Y., Rizzoli R. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;22(10):2565-73. doi: 10.1007/s00198-011-1668-0.
  49. Siris E.S., Harris S.T., Rosen C.J., Barr C.E., Arvesen J.N., Abbott T.A., Silverman S. Adherence to bisphosphonate therapy: relationship to bone fractures at 24 months in women with postmenopausal osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(8):1013-1022. doi: 10.4065/81.8.1013.
  50. Hansen C., Pedersen B.D., Konradsen H., Abrahamson B. Antiosteoporotic therapy in Denmark predictors and demographics of poor refill compliance and poor persistence. *Osteoporos Int.* 2013;24(7):2079-97. doi: 10.1007/s00198-012-2221-5.
  51. Лесняк О.М., Евстигнеева Л.П., Коваль А.М. и др. Приверженность российских пациентов лечению остеопороза (национальный проект «Сила в постоянстве»). *Фарматека.* 2008;(3):73-79. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7095>.
  52. Cooper A., Drake J., Brankin E. PERSIST Investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(8):896-905. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01059.x.
  53. Siris E.S., Selby P.L., Saag K.G., Borgstrom F., Herings R.M., Silverman S.L. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med.* 2009;122(2 Suppl):3-13. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.002.
  54. Abraham S.C., Cruz-Correa M., Lee L., Yardley J.H., Wu T.T. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol.* 1999;12(12):1152-1157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619269>.
  55. Lufkin E.G., Argueta R., Whitaker M.D., Cameron A.L., Wong V., Egan K.S., O'Fallon W.M., Riggs B.L. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):320-322. doi: 10.1007/bf01622190.
  56. De Groen P.C., Lubbe D.F., Hirsch L.J., Daifotis A., Stephenson W., Freedholm D., Pryor-Tillotson S., Seleznick M.J., Pinkas H., Wang K.K. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1016-1021. doi: 10.1056/NEJM199610033351403.
  57. Gertz B.J., Holland S.D., Kline W.F., Matuszewski B.K., Porras A.G. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteopor Int.* 1993;3(suppl. 3):513-516. doi: 10.1007/bf01623002.
  58. Argenzio R.A., Eisemann J. Mechanisms of acid injury in porcine gastroesophageal mucosa. *Am J Vet Res.* 1996;57(4):564-573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8712526>.
  59. Piscitelli P., Auriemma R., Neglia C., Migliore A. Alendronate: new formulations of an old and effective drug to improve adherence avoiding upper gastrointestinal side effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(24):3788-3796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2555868>.
  60. Gómez Acotto C., Antonelli C., Flynn D., McDaid D., Roldán E.J. Upper gastrointestinal tract transit times of tablet and drinkable solution formulations of alendronate: a bioequivalence and a quantitative, randomized study using video deglutition. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(5):325-334. doi: 10.1007/s00223-012-9639-9.

## References

- Nachemson A. Epidemiology and the economics of low back pain. In: Herkowitz H, Dvorak J, Bell G, Nordin M, Grob D, (eds.) *The Lumbar Spine*. 3rd edition. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott; 2004.
- Shiri R, Solovieva S, Husgafvel-Pursiainen K, Taimela S, Saarikoski L.A., Huupponen R, Viikari J, Raitakari O.T., Viikari-Juntura E. The association between obesity and the prevalence of low back pain in young adults: the cardiovascular risk in young finns study. *American Journal of Epidemiology*. 2008;167(9):1110–1119. doi: 10.1093/aje/kwn007.
- Strine T.W., Hootman J.M. US national prevalence and correlates of low back and neck pain among adults. *Arthritis Care and Research*. 2007;57(4):656–65. doi: 10.1002/art.22684.
- Dubinina T.V., Galushko E.A., Erdes S.F. Frequency and character of low back pain among outpatients in Moscow. Report II. *Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(2):6–12. (In Russ.) Available at: doi: 10.14412/1995-4484-2008-425.
- Leveille S.G., Guralnik J.M., Hochberg M., Hirsch R., Ferrucci L., Langlois J., Rantanen T., Ling S. Low back pain and disability in older women: independent association with difficulty but not inability to perform daily activities. *Journals of Gerontology Series A*. 1999;54(10):487–493. doi: 10.1093/gerona/54.10.m487.
- Hartvigsen J., Christensen K., Frederiksen H. Back and neck pain exhibit many common features in old age: a population-based study of 4,486 danish twins 70–102 years of age. *Spine*. 2004;29(5):576–580. doi: 10.1097/O1.brs.000099394.18994.2f.
- Leboeuf-Yde C., Nielsen J., Kyvik K.O., Fejer R., Hartvigsen J. Pain in the lumbar, thoracic or cervical regions: do age and gender matter? A population-based study of 34,902 Danish twins 20–71 years of age. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2009;10(1):39. doi: 10.1186/1471-2474-10-39.
- Sambrook P., Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367(2010):2010–2018. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68891-0.
- Pfeifer M., Gehlen M., Hinz C. Spinal orthoses in the treatment of vertebral fractures with osteoporosis: A systematic review article. *Z Rheumatol*. 2017;76(10):860–868. doi: 10.1007/s00393-017-0404-3.
- Ralston S.H., Fraser J. Diagnosis and management of osteoporosis. *Practitioner*. 2015;259(1788):15–9. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26882774.
- Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785–795. doi: 10.1001/jama.285.6.785.
- Nasonov E.L., Skripnikova I.A., Nasonova V.A. *The problem of osteoporosis in rheumatology*. Moscow: Stin; 1997. (In Russ.)
- Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1998;338(11):736–746. doi: 10.1056/NEJM199803123381107.
- Benevolenskaya L.I. General principles of prevention and treatment of osteoporosis. *Consilium medicum*. 2000;(2):240–244. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/00\_06/240.shtml.
- Benevolenskaya L.I. *Osteoporosis manual = Rukovodstvo po osteoporozu*. Moscow: Binom; 2003. (In Russ.)
- Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. (ed.) *Osteoporosis*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)
- Muradyants A.A., Shostak N.A. Osteoporosis in General therapeutic practice: from diagnostic hypothesis to differential diagnosis. *The Clinician*. 2012;6(2):67–75. (In Russ.) doi: 10.17650/1818-8338-2012-6-2-67-75.
- Grossman D.C., Curry S.J., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319(15):1592–1599. doi: 10.1001/jama.2018.3185.
- Sözen T., Özçişik L., Başaran N.Ç. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):46–56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048.
- Alexandru D., So W. Evaluation and management of vertebral compression fractures. *Perm J*. 2012;16(4):46–51. doi: 10.7812/tpp/12-037.
- Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C., Hanley D.A., Barton I., Broy S.B., et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285(3):320–323. doi: 10.1001/jama.285.3.320.
- Roux C., Fechtenbaum J., Kolta S., Briot K., Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int*. 2007;18(12):1617–1624. doi: 10.1007/s00198-007-0413-1.
- Hendrickson N.R., Pickhardt P.J., Del Rio A.M., Rosas H.G., Anderson P.A. Bone Mineral Density T-Scores Derived from CT Attenuation Numbers (Hounsfield Units): Clinical Utility and Correlation with Dual-energy X-ray Absorptiometry. *Iowa Orthop J*. 2018;(38):25–31. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6047377/.
- Bianchi M.L., Orsini M.R., Saraiogor S., Ortolani S., Radaelli G., Betti S. Quality of life in post-menopausal osteoporosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;(3):78. doi: 10.1186/1477-7525-3-78.
- Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Shvireva N.V., Egorova V.A. Back pain in the elderly – approaches to the diagnosis and treatment. *The Clinician*. 2011;5(3):73–77. (In Russ.) doi: 10.17650/1818-8338-2011-3-73-77.
- Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Back pain associated with osteoporosis – management algorithm, approach to therapy. *The Clinician*. 2012;6(1):86–90. (In Russ.) doi: 10.17650/1818-8338-2012-1-86-90.
- Painter S.E., Kleerekoper M., Camacho P.M. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract*. 2006;12(4):436–445. doi: 10.4158/EP.12.4.436.
- McCullough B.J., Comstock B.A., Deyo R.A., Kreuter W., Jarvik J.G. Major medical outcomes with spinal augmentation vs conservative therapy. *JAMA Intern Med*. 2013;173(16):1514–21. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.8725.
- Zhan Y., Jiang J., Liao H., Tan H., Yang K. Risk Factors for Cement Leakage After Vertebroplasty or Kyphoplasty: A Meta-Analysis of Published Evidence. *World Neurosurg*. 2017;(101):633–642. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.124.
- Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.Ia. Osteoporosis: from a rare symptom of endocrine diseases to the tacit epidemic of XX-XXI centuries. *Problems of endocrinology*. 2011;57(1):35–45. (In Russ.) Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-endokrinolog-ii/2011/1/030375-9660201116.
- MacLean C., Newberry S., Maglione M., McMahon M., Ranganath V., Suttorp M., et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2008;148(3):197–213. doi: 10.7326/0003-4819-148-3-200802050-00198.
- Feldstein A.C., Nichols G., Orwoll E., Elmer P.J., Smith D.H., Herson M., Aickin M. The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures. *Osteoporos Int*. 2005;16(8):953–62. doi: 10.1007/s00198-005-1950-0.
- Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B., et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1714–23. doi: 10.1056/NEJMoa1204061.
- Mellström D.D., Sörensen O.H., Goemaere S., Roux C., Johnson T.D., Chines A.A. Seven Years of Treatment with Risedronate in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2004;75(6):462–468. doi: 10.1007/s00223-004-0286-7.
- Thompson K. Cytosolic Entry of Bisphosphonate Drugs Requires Acidification of Vesicles after Fluid-Phase Endocytosis. *Molecular Pharmacology*. 2006;69(5):1624–1632. doi: 10.1124/mol.105.020776.
- Dunford J., Rogers M., Ebetino F., Phipps R., Coxon F. Inhibition of Protein Prenylation by Bisphosphonates Causes Sustained Activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases. *J Bone Miner Res*. 2006;21(5):684–694. doi: 10.1359/jbmr.060118.
- Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. Bisphosphonates in the therapy of postmenopausal osteoporosis. *Doktor.Ru*. 2010;(7):29–38. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=17111534.
- Lieberman U.A., Weiss S.R., Bröll J., Minne H.W., Quan H., Bell N.H., et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995;333(22):1437–1443. doi: 10.1056/NEJM199511303332201.
- Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B., Cauley J.A., Thompson D.E., Nevitt M.C., et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*. 1996;348(9041):1535–41. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07088-2.
- Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E., Applegate W.B., Barrett-Connor E., Musliner T.A., et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone mineral density but without vertebral fractures. *JAMA*. 1998;280(24):2077–82. doi: 10.1001/jama.280.24.2077.
- Ensrud K.E., Black D.M., Palermo L., Bauer D.C., Barrett-Connor E., Quandt S.A., Thompson D.E., Karpf D.B. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk. *Arch Intern Med*. 1997;157(2):2617–24. doi: 10.1001/archinte.1997.00440430099012.
- Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P., Tucci J.R., Emkey R.D., Tonino R.P., et al. Alendronate phase III osteoporosis treatment study group. Ten years' experience with alendronate for

- osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1189-1199. doi: 10.1056/NEJMoa030897.
43. Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Taga M, Nakamura T, et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Research Group A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999;10(1):183-192. doi: 10.1007/s001980050214.
  44. Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K, et al. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(4):462-468. doi: 10.1007/s00774-004-0508-0.
  45. Olszynski W.P., Davison K.S., Ioannidis G., Brown J.P., Hanley D.A., Josse R.G., et al. Effectiveness of alendronate and etidronate in the treatment of osteoporosis in men: a prospective observational study. *Osteoporos Int.* 2006;17(2):217-24. doi: 10.1007/s00198-005-1965-6.
  46. Hagsten B., Svensson O., Gardulf A. Health-related quality of life and self-reported ability concerning ADL and IADL after hip fracture: a randomized trial. *Acta Orthop.* 2006;77(1):114-119. doi: 10.1080/17453670610045786.
  47. National Institute for Health and Clinical Excellence (2011) Osteoporosis—Secondary Prevention including Strontium Ranelate. Alendronate, Etidronate, Risedronate, Raloxifene, Strontium Ranelate and Teriparatide for the Secondary Prevention of Osteoporotic Fragility Fractures in Postmenopausal Women. Technical Appraisal 161. Available at: <http://www.nice.org.uk/TA16>.
  48. Kanis J.A., Cooper C., Hilgsmann M., Rabenda V., Reginster J.Y., Rizzoli R. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;22(10):2565-73. doi: 10.1007/s00198-011-1668-0.
  49. Siris E.S., Harris S.T., Rosen C.J., Barr C.E., Arvesen J.N., Abbott T.A., Silverman S. Adherence to bisphosphonate therapy: relationship to bone fractures at 24 months in women with postmenopausal osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(8):1013-1022. doi: 10.4065/81.8.1013.
  50. Hansen C., Pedersen B.D., Konradsen H., Abrahamsen B. Antiosteoporotic therapy in Denmark predictors and demographics of poor refill compliance and poor persistence. *Osteoporos Int.* 2013;24(7):2079-97. doi: 10.1007/s00198-012-2221-5.
  51. Lesnyak O.M., Evstigneeva L.P., Koval A.M. et al. Commitment of Russian patients to osteoporosis treatment (national project «Strength in Constancy»). *Pharmateca = Farmateka.* 2008;(3):73-79. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7095>.
  52. Cooper A., Drake J., Brankin E. PERSIST Investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(8):896-905. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01059.x.
  53. Siris E.S., Selby P.L., Saag K.G., Borgstrom F., Herings R.M., Silverman S.L. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med.* 2009;122(2 Suppl):3-13. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.002.
  54. Abraham S.C., Cruz-Correa M., Lee L., Yardley J.H., Wu T.T. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod Pathol.* 1999;12(12):1152-1157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619269>.
  55. Lufkin E.G., Argueta R., Whitaker M.D., Cameron A.L., Wong V., Egan K.S., O'Fallon W.M., Riggs B.L. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):320-322. doi: 10.1007/bf01622190.
  56. De Groen P.C., Lubbe D.F., Hirsch L.J., Daifotis A., Stephenson W., Freedholm D., Pryor-Tillotson S., Seleznick M.J., Pinkas H., Wang K.K. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1016-1021. doi: 10.1056/NEJM199610033351403.
  57. Gertz B.J., Holland S.D., Kline W.F., Matuszewski B.K., Porras A.G. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteopor Int.* 1993;3(suppl. 3):513-516. doi: 10.1007/bf01623002.
  58. Argenzio R.A., Eismann J. Mechanisms of acid injury in porcine gastroesophageal mucosa. *Am J Vet Res.* 1996;57(4):564-573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8712526>.
  59. Piscitelli P., Auriemma R., Neglia C., Migliore A. Alendronate: new formulations of an old and effective drug to improve adherence avoiding upper gastrointestinal side effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(24):3788-3796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555868>.
  60. Gómez Acotto C., Antonelli C., Flynn D., McDaid D., Roldán E.J. Upper gastrointestinal tract transit times of tablet and drinkable solution formulations of alendronate: a bioequivalence and a quantitative, randomized study using video deglutition. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(5):325-334. doi: 10.1007/s00223-012-9639-9.

### Информация об авторах:

**Пизова Наталья Вячеславовна**, д.м.н., профессор, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; e-mail: pizova@yandex.ru

**Пизов Александр Витальевич**, к.б.н., доцент кафедры методики преподавания естественно-математических дисциплин, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»; 150000, Россия, Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1; e-mail: avpizov@yandex.ru

### Information about the authors:

**Nataliya V. Pizova**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: pizova@yandex.ru

**Aleksandr V. Pizov**, Cand. of Sci. (Bio), Associate Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 108/1, Respublikanskaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: avpizov@yandex.ru