



Снижение риска переломов при постменопаузальном остеопорозе: обзор эффективной и безопасной фармакологической терапии с высоким уровнем приверженности

Марченкова Л.А.*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. На постменопаузальный остеопороз (ПМО) приходится до 85 % всех случаев остеопороза, осложнения которого — патологические переломы — приводят к снижению качества жизни и функциональности, болевому синдрому, выраженным психоэмоциональным нарушениям, потере способности к самообслуживанию, инвалидности и повышению риска смерти. Снизить риск развития остеопорозных переломов и предотвратить ассоциированные с ними осложнения помогает своевременно назначенная патогенетическая терапия остеопороза, в том числе у пациентов, проходящих медицинскую реабилитацию.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОБЗОРА. В обзоре литературы проводится анализ 5 отечественных и 47 зарубежных литературных источников, на основании которого сделано описание современных методов лечения ПМО с целью снижения риска развития патологических переломов. Плохая приверженность пациентов терапии остеопороза ассоциируется с низкой эффективностью лечения ПМО и увеличением финансового бремени для системы здравоохранения — повышением частоты госпитализаций и затрат на лечение. Редкая кратность дозирования и хорошая переносимость терапии помогают повысить приверженность к пероральным азотсодержащим бисфосфонатам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В обзоре сделан акцент на эффективности и безопасности перорального бисфосфоната ибандроновой кислоты 150 мг для приема 1 раз в месяц, назначение которого женщинам с ПМО продемонстрировало хорошую переносимость, удобство применения и высокую эффективность как по снижению риска переломов, так и по увеличению минеральной плотности кости, в том числе при длительных сроках лечения — 5 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постменопаузальный остеопороз, патологический перелом, риск перелома, бисфосфонаты, ибандроновая кислота, минеральная плотность кости, приверженность лечению, профиль безопасности.

Для цитирования / For citation: Марченкова Л.А. Снижение риска переломов при постменопаузальном остеопорозе: обзор эффективной и безопасной фармакологической терапии с высоким уровнем приверженности. Вестник восстановительной медицины. 2023; 22(4):129-137. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-4-129-137> [Marchenkova L.A. Reducing Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis: a Review of Effective and Safe Pharmacological Therapy Providing Adherence to Treatment. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2023; 22(4): 129-137. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-4-129-137> (In Russ.).]

* **Для корреспонденции:** Марченкова Лариса Александровна, E-mail: marchenkovala@nmicrk.ru

Статья получена: 30.06.2023
Статья принята к печати: 14.08.2023
Статья опубликована: 31.08.2023

Reducing Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis: a Review of Effective and Safe Pharmacological Therapy Providing Adherence to Treatment

 Larisa A. Marchenkova*

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Postmenopausal osteoporosis (PMO) accounts for up to 85 % of all cases of osteoporosis, complications of which — pathological fractures — lead to a decrease in quality of life and functionality, pain, severe psycho-emotional disorders, loss of ability to self-care, disability and an increased risk of death. Timely prescribed pathogenetic therapy for osteoporosis, including in patients undergoing medical rehabilitation, helps reduce the risk of developing osteoporotic fractures and prevent complications associated with them.

MAIN CONTENT OF THE REVIEW. The literature review analyzes 5 domestic and 47 foreign literary sources, on the basis of which a description of modern methods of treating PMO is made in order to reduce the risk of developing pathological fractures. Poor patient adherence to osteoporosis therapy is associated with low effectiveness of PMO treatment and an increased financial burden on the healthcare system — increased hospitalization rates and treatment costs. The infrequent dosing frequency and good tolerability of therapy help to increase adherence to oral supplements.

CONCLUSION. The review focused on the effectiveness and safety of the oral bisphosphonate ibandronic acid 150 mg once a month, the administration of which to women with PMO demonstrated good tolerability, ease of use and high efficiency, both in reducing the risk of fractures and in increasing bone mineral density, including long-term treatment periods — 5 years.

KEYWORDS: postmenopausal osteoporosis, pathological fracture, fracture risk, bisphosphonates, ibandronic acid, bone mineral density, treatment adherence, safety profile.

For citation: Marchenkova L.A. Reducing Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis: a Review of Effective and Safe Pharmacological Therapy Providing Adherence to Treatment. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2023; 22(4):129-137. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-4-129-137> (In Russ.).

* **For correspondence:** Larisa A. Marchenkova, E-mail: marchenkovala@nmickr.ru

Received: 30.06.2023

Accepted: 14.08.2023

Published: 31.08.2023

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз — системное заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности костной ткани и повышение риска развития переломов при минимальной травме, наиболее значимыми из которых являются переломы бедренной кости и позвонков [1] (ПМО).

В 2010 г. в мире ПМО имели 137 млн женщин в возрасте 50 лет и старше [2]. В России 33,8 % городских женщин в возрасте 50 лет и старше имеют ПМО, а 24 % — уже перенесли переломы [3]. Эпидемиологические данные, полученные в г. Ярославле и г. Первоуральске Свердловской области, показали, что частота остеопоротического перелома бедренной кости у женщин 50 лет и старше в РФ находится на уровне 249/100 тысяч, что соответствует среднему уровню риска в сравнении с другими странами [4].

Остеопоротические переломы при ПМО приводят к выраженному снижению качества жизни и функциональности, болевому синдрому, выраженным психоэмоциональным нарушениям, потере способности к самообслуживанию, инвалидности и повышению риска смерти [5–7]. Снизить риск развития остеопорозных переломов и предотвратить ассоциированные с ними осложнения

помогает своевременно назначенная патогенетическая терапия остеопороза [1].

Исследование частоты выявления остеопороза, связанных с ним переломов и факторов риска у 600 мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше, проходящих медицинскую реабилитацию [8], показало, что 41,8 % из них имеют факторы риска остеопороза, в том числе 31,2 % — множественные факторы риска. 37,3 % пациентов, проходящих медицинскую реабилитацию, имеют высокую вероятность развития низкоэнергетических переломов, 34,1 % — установленный диагноз остеопороза, а 30,0 % — уже перенесли остеопорозные переломы. Однако при этом 41,5 % пациентов с остеопорозом или высоким риском переломов, проходящих медицинскую реабилитацию, не получают эффективной патогенетической терапии заболевания [8].

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОБЗОРА

Эффективность патогенетической терапии в снижении риска переломов у женщин в постменопаузе: роль ибандроновой кислоты

ПМО является хроническим заболеванием, и поэтому его лечение требует длительного регулярного приема

патогенетической терапии, особенно у пациентов, уже перенесших остеопорозные переломы и имеющих высокий риск развития новых [1]. Основной целью назначения антиостеопоротических препаратов у пациентов с ПМО является снижение вероятности развития новых переломов, повышение минеральной плотности кости (МПК), предотвращение инвалидности и смерти. Кроме того, есть данные, что назначение фармпрепаратов для лечения остеопороза способствуют улучшению исходов медицинской реабилитации и существенному приросту функциональной независимости у пожилых людей с патологическими переломами [9].

Для лечения ПМО используется широкий арсенал современных лекарственных средств, основной целью назначения которых является снижение риска переломов. В России для лечения ПМО применяются азотсодержащие бисфосфонаты (БФ) — алендроновая, ризедоновая, ибандроновая и золедроновая кислоты, а также деносу-маб и терипаратид [1].

БФ являются наиболее распространенной группой препаратов для патогенетического лечения остеопороза и предотвращения остеопоротических переломов, каждый из которых имеет свои особенности в профиле клинической эффективности, безопасности, способе и кратности приема [10]. В основе этих различий лежит степень аффинности и сила связывания конкретного БФ с костным гидроксиапатитом, а также степень ингибирования им фарнезилпирофосфатсинтазы — основного фермента-мишени для действия БФ и, как следствие, активность угнетения функции и повышения апоптоза клеток остеокластов, осуществляющих резорбцию костной ткани [11–14]. Степень сродства к гидроксиапатиту костной ткани и ингибирования фермента фарнезилпирофосфатсинтазы могут объяснить различия в скорости наступления противопереломного эффекта разных БФ [11, 15].

Ибандронат — азотсодержащий БФ, который, в отличие от других БФ, может назначаться как парентерально, так и перорально и имеет уникальные преимущества по кратности дозирования [12], что может улучшить соблюдение режима лечения и приверженность терапии [16–18].

Клинические испытания ибандроновой кислоты (исследование BONE) [19] продемонстрировали, что у пациенток с ПМО, имеющих Т-критерий в поясничном отделе позвоночника $-2,0$ и ниже по данным костной денситометрии и как минимум один перелом позвонка в анамнезе ($n = 2946$), при назначении ибандроната в дозе $2,5$ мг ежедневно в течение 3 лет относительный риск (ОР) появления новых переломов позвонков уменьшается на 62% в сравнении с плацебо ($p = 0,0001$) [19]. Вторичный ИТТ-анализ этого исследования продемонстрировал, что данный эффект препарата наиболее выражен у женщин в постменопаузе в возрасте моложе 65 лет, в популяции которых ОР позвоночных переломов снижается на 92% в сравнении с плацебо ($p = 0,0007$) [20]. Также на фоне лечения ибандронатом в дозе $2,5$ мг ежедневно было показано эффективное замедление резорбции костной ткани (по данным динамики уровня биохимического маркера костной резорбции С-терминального телопептида коллагена 1-го типа) и повышение МПК в позвоночнике и бедренной кости (по данным костной денситометрии) [19].

Лечение ибандронатом эффективно снижает риск развития периферических переломов у женщин с ПМО и очень высоким риском переломов. Так, показано, что у пациенток с показателями Т-критерия в шейке бедренной кости ниже $-3,0$, через 3 года лечения ибандронатом достигалось снижение ОР непозвоночных переломов на 69% ($p = 0,012$). У женщин с исходным Т-критерием поясничных позвонков ниже $-2,5$ и наличием как минимум одного клинического перелома за последние 5 лет ОР развития непозвоночных переломов уменьшался на 60% в сравнении с плацебо ($p = 0,037$) [21].

Таким образом, ибандроновая кислота продемонстрировала высокую клиническую эффективность по снижению риска новых клинических переломов у женщин с ПМО и переломами позвонков в анамнезе. Однако из-за потенциального неудобства при длительном лечении ПМО, влекущего за собой низкую приверженность пациентов терапии остеопороза, дозировка ибандроната $2,5$ мг для ежедневного перорального приема не стала применяться в клинической практике, уступив место новым формам ибандроната с более редкой и удобной кратностью дозирования — 150 мг перорально 1 раз в месяц и 3 мг внутривенно 1 раз в 3 месяца.

Низкая приверженность пациентов терапии пероральными бисфосфонатами как причина неудовлетворительной эффективности лечения остеопороза

Приверженность лечению определяет, насколько полно и корректно пациент выполняет рекомендации врача и принимает назначенное лекарство, и включает в себя 3 основные составляющие: инициирование (старт), комплаентность и длительность лечения [22, 23]. Таким образом, причинами низкой приверженности терапии могут быть отказ от начала лечения, ошибки в дозировании (включая пропуск или неправильный прием лекарства) и преждевременное прекращение лечения [22, 23]. Приверженность терапии может быть оценена по величине так называемого коэффициента приема препарата (КПП), который рассчитывается по отношению числа дней, которые пациент принимал лекарство, к общему количеству дней лечения и выражается в процентах [24].

Анализ 75 тыс. историй болезней пациентов с разными нозологиями показал, что от 20 до 30 % пациентов вообще не начинают принимать назначенный им препарат [25]. Отказ от инициации назначенной терапии имеет особое значение у пациентов с остеопорозом, имеющих высокий риск развития патологических переломов [26]. Так, крупное исследование, проведенное в Бельгии, показало, что в течение года после перелома бедренной кости из более чем 23 тыс. пациентов начинают лечение остеопороза только 6 % [27].

Особо важна тщательность и кратность приема пероральных БФ, биодоступность которых составляет чуть более 1% вследствие низкой абсорбции из-за образования хелатных соединений с катионами алюминия, магния и кальция [28]. По этой причине для всех пероральных БФ требуются сложные и строгие правила дозирования: прием строго натощак во избежание хелатирования продуктами, содержащими вышеуказанные катионы, запивать только чистой водой, в течение как минимум 60 минут не принимать любую другую жидкость, пищу и лекарства

и при этом строго сохранять вертикальное положение после приема таблетки БФ в течение часа [29]. Опрос женщин в возрасте ≥ 55 лет, принимавших пероральные БФ, показал, что 56,5 % из них не соблюдали инструкции по дозированию, 40,5 % — инструкции, связанные с улучшением абсорбции (прием препарата строго натощак) и 34,7 % — правила приема, направленные на предотвращение побочных эффектов (например, длительно оставаться в вертикальном положении после приема таблетки). То есть в целом сложные инструкции по дозированию пероральных БФ негативно влияют на соблюдение режима лечения примерно у 50 % пациентов [30].

Имеющиеся исследования четко демонстрируют, что через 1 год после начала приема пероральных БФ на терапии остается только 40 % пациентов [31], через 3 года — лишь 85 % [27]. Проспективное многоцентровое 2-летнее исследование приверженности лечению ибандроновой кислотой в сочетании с холекальциферолом для приема в 1 таблетке 1 раз в неделю при ПМО показало, что в первые 6 месяцев терапии прекращают 46 % пациенток, а в течение 2 лет — 70,2 %. Низкая приверженность терапии ассоциировалась с замедлением прироста МПК в шейке бедра и ухудшением динамики показателей качества жизни, связанных с выполнением повседневной физической работы и социальной активностью. Основными факторами высокой приверженности терапии являлись поддержание врачом у пациентов мотивации на долгосрочное регулярное лечение, отсутствие побочных реакций и подбор препарата с учетом максимального удобства при приеме [32].

По данным систематического обзора 89 исследований в реальной клинической практике в разных странах мира, в течение первых 12 месяцев лечения пероральными БФ на терапии остается от 17,7 до 74,8 % пациентов со средним ИПП от 28,2 до 84,5 % [44]. Основными факторами, влияющими на уровень приверженности в этом исследовании, были: страна проживания, семейное положение, факт курения, образовательный статус, материальное положение, вид лекарственного препарата и частота побочных реакций и кратность его дозирования [33].

Опубликованный годом позже систематический обзор 10 исследований продемонстрировал, что у женщин с ПМО в течение первого года лечения пероральными БФ ИПП составляет 54–71 %, а упорство в терапии — 28–74 % [34]. Авторы сделали выводы, что при приеме препаратов, требующих более редкого приема, частота переломов была значительно ниже, а приверженность терапии были существенно выше по сравнению с другими видами терапии [34]. Этот вывод подтверждается результатами анализа данных национальной медицинской базы, установившими, что ИПП БФ повышается по мере увеличения интервала между приемом препарата [35].

Плохая приверженность терапии ассоциируется с низкой эффективностью лечения ПМО с точки зрения снижения риска переломов [36–38] и увеличением финансового бремени для системы здравоохранения — повышением частоты госпитализаций и затрат на лечение [39, 40]. Роль редкой кратности дозирования в улучшении приверженности пероральным БФ и повышении эффективности лечения остеопороза отмечается в недавних систематических обзорах и другими авторами [41].

В целом комплекс мер, которые имеют убедительные

доказательства по положительному влиянию на соблюдение режима лечения (как при ПМО, так и при других заболеваниях), включают плотное консультирование и обучение пациентов, мониторинг соблюдения режима лечения и упрощение режима дозирования, включая более редкий прием препарата [42–44]. Ключевые шаги по улучшению приверженности терапии ПМО включают понимание существующей проблемы удержания пациентов на лечении, оценка приверженности пациента лечению и причин несоблюдения режима терапии [42]. Кроме того, были разработаны уникальные фармакологические формы пероральных БФ с максимально редкой кратностью дозирования (ибандроновая кислота для приема в дозе 150 мг 1 раз в месяц) для повышения удобства и приверженности терапии ПМО.

Пути преодоления низкой приверженности терапии постменопаузального остеопороза: преимущества ежемесячного приема ибандроната в дозе 150 мг

Создание уникальной таблетированной формы ибандроновой кислоты для приема в дозе 150 мг 1 раз в месяц стало существенным шагом в повышении приверженности терапии пероральными БФ у пациенток с ПМО. Это самый новый и последний из вышедших на мировой фармакологический рынок пероральный БФ, который представлен как виде оригинального препарата, так и в виде его первого качественного дженерика — отечественного препарата Резовива 150 мг (производство АО «Фарм-Синтез», Россия).

Эффективность длительного перорального приема ибандроновой кислоты в дозе 150 мг 1 раз в месяц у женщин с ПМО оценивалась в 5-летнем расширенном исследовании Monthly Oral iBandronate In LadiEs Long-Term Extensionstudy (MOBILE-LTE) [45], в которое были включены пациенты с ПМО, принимавшие ибандронат перорально в течение 5 лет в дозировке 100 мг ($n = 358$) или 150 мг перорально ежемесячно ($n = 361$). В объединенном 5-летнем анализе у пациентов, принимавших ибандронат в дозе 150 мг 1 раз в месяц, МПК в позвоночнике увеличилась относительно исходного уровня на 8,4 % (95 % ДИ 7,5–9,4). Среднее повышение МПК в позвоночнике на 3, 4 и 5-м годах лечения у пациенток, принимавших 150 мг ибандроната ежемесячно, было значительным и составило 1,3, 1,8 и 2 % соответственно (рис. 1) [45, 46].

На фоне приема ибандроната в дозе 150 мг 1 раз в месяц через 1, 2 и 3 года лечения МПК бедра увеличилась на 4,1 % (95 % ДИ 3,5–4,7) и через 5 лет была выше на 3,5 % по сравнению с исходным уровнем (рис. 2) [45, 46].

В целом в исследовании MOBILE было продемонстрировано, что дозировка ибандроновой кислоты 150 мг для ежемесячного приема значительно превосходит по эффективности ежедневную пероральную форму ибандроната 2,5 мг по степени прироста МПК в позвоночнике [46, 47].

Метаанализ клинических исследований III фазы по ибандроновой кислоте [48] показал, что применение фармакологических форм ибандроната, применяемых в клинической практике 150 мг перорально 1 раз в месяц и 3 мг внутривенно 1 раз в 3 месяца, ассоциируется с более низкой частотой переломов по сравнению с ежедневным приемом ибандроната в дозе 2,5 мг — дозиров-

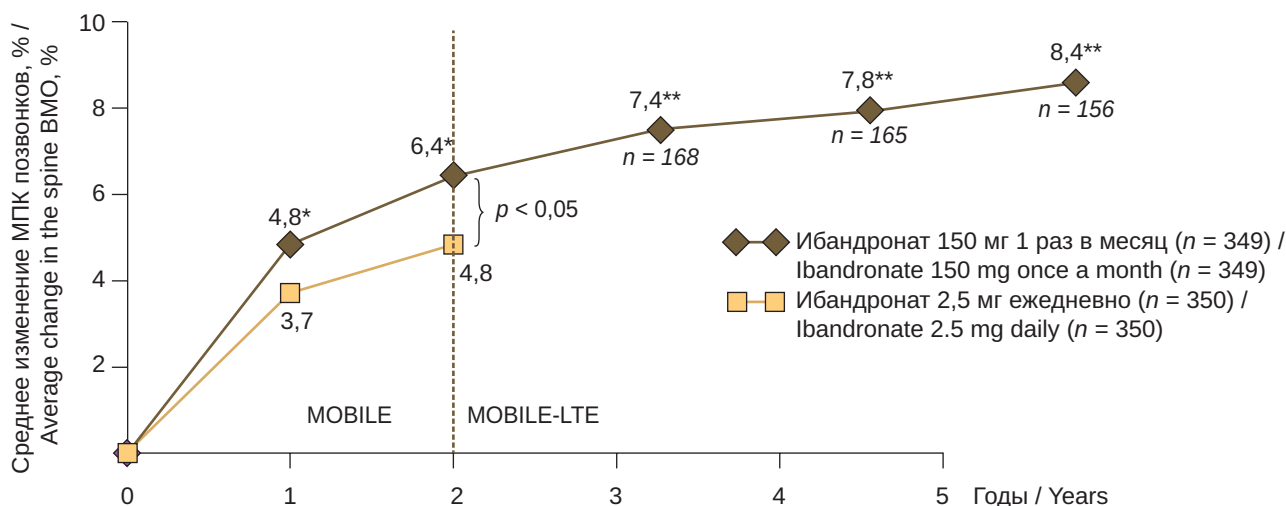


Рис. 1. Влияние 5-летнего перорального приема ибандроновой кислоты в дозе 150 мг 1 раз в месяц на МПК позвоночника у женщин с постменопаузальным остеопорозом (адаптировано из Miller P.D. et al., 2005, 2012 [45, 46])

Fig. 1. Effect of 5 years of oral administration of ibandronic acid at a dose of 150 mg once a month on spinal BMD in women with postmenopausal osteoporosis (adapted from Miller P.D. et al., 2005, 2012 [45, 46])

Примечание: Приведен ИТТ-анализ исследования MOBILE-LTE; * — $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем; ** — 95 % ДИ по сравнению с уровнем через 2 года лечения.

Note: ITT analysis of the MOBILE-LTE study is provided; * — $p < 0.05$ compared with baseline; ** — 95 % CI compared with level after 2 years of treatment.

кой, которая изучалась в клинических исследованиях, но не зарегистрирована для применения в реальной клинической практике [48].

Важную информацию об эффективности и потенциальной пользе разных видов терапии ПМО позволяют

получить данные, собранные из обширных медицинских баз данных, куда вносятся результаты лечения пациентов в реальной клинической практике. Исследование eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) [49] представляло собой 12-месячное наблюдательное исследова-

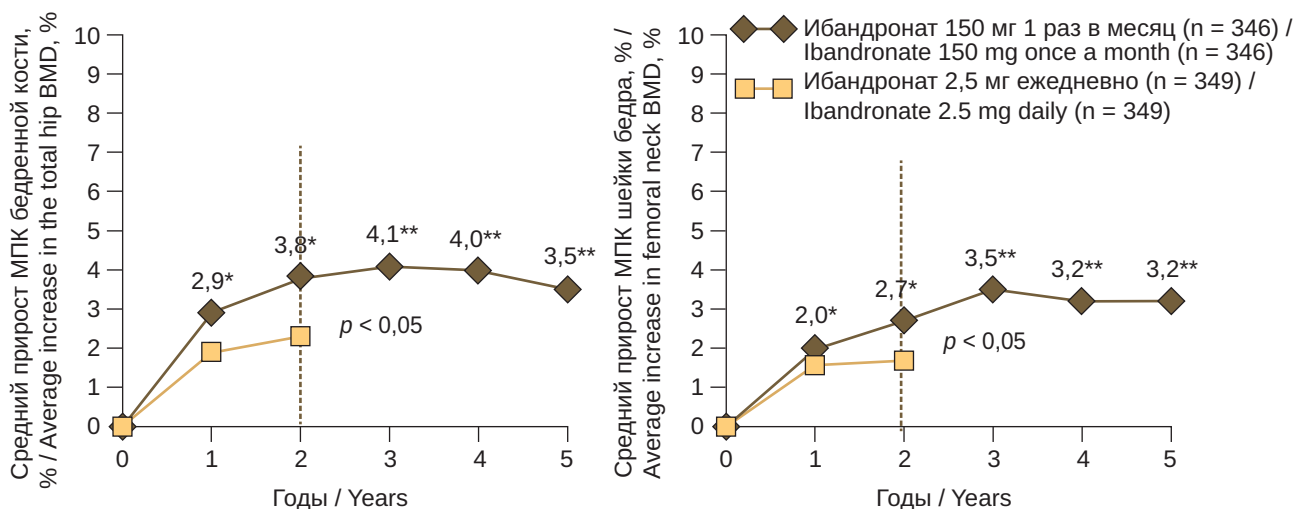


Рис. 2. Влияние 5-летнего перорального приема ибандроновой кислоты в дозе 150 мг 1 раз в месяц на МПК бедренной кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом (адаптировано из Miller P.D. et al., 2005, 2012 [45, 46])

Fig. 2. Effect of 5 years of oral ibandronic acid 150 mg once a month on femoral BMD in women with postmenopausal osteoporosis (adapted from Miller P.D. et al., 2005, 2012 [45, 46])

Примечание: Приведен ИТТ-анализ исследования MOBILE-LTE; * — $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем; ** — 95 % ДИ по сравнению с уровнем через 2 года лечения.

Note: ITT analysis of the MOBILE-LTE study is provided; * — $p < 0.05$ compared with baseline; ** — 95 % CI compared with level after 2 years of treatment.

ние с использованием двух баз данных США и сравнением частоты остеопорозных переломов у более чем 64 000 пациентов, которые получали таблетированный ибандронат в дозе 150 мг ежемесячно, или таблетки алендроната 70 мг или ризедроната 35 мг еженедельно. Результаты исследования показали, что у пациентов, получавших терапию пероральным ибандронатом 150 мг ежемесячно, по сравнению с пациентами, принимавшими еженедельные пероральные БФ, частота любых клинических переломов была ниже на 18 % (ОР = 0,82, 95 % ДИ 0,66–1,00, $p = 0,056$), а частота переломов позвонков — ниже на 64 % (ОР = 0,36, 95 % ДИ 0,18–0,75, $p = 0,006$). Эффективность по снижению риска позвоночных переломов была сопоставимой на фоне приема всеми препаратами [49].

Таким образом, как клинические, так и пострегистрационные исследования продемонстрировали высокую эффективность пероральной формы ибандроновой кислоты 150 мг для приема 1 раз в месяц при ПМО как по снижению риска переломов, так и по увеличению МПК, в том числе при длительных сроках лечения — 5 лет.

Профиль безопасности и приверженности таблетированной формы ибандроновой кислоты 150 мг для приема 1 раз в месяц

Прием пероральных БФ ассоциируется с повышенным риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а их абсорбция и, следовательно, эффективность снижаются на фоне плохого соблюдения режима дозирования [11, 16]. Однако в большинстве исследований по оценке влияния пероральных БФ на частоту нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ сообщалось о повышении риска подобных осложнений на фоне применения алендроната [22–24] или ризедроната [25]. При этом урежение перорального приема ибандроновой кислоты до 1 раза в месяц ассоциируется с хорошим профилем безопасности и низкой частотой осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ.

В первом исследовании, в котором изучалась возможность редкого дозирования ибандроновой кислоты для лечения ПМО (в исследовании BONE) [19] сравнивалась переносимость ежедневного перорального ибандроната в дозе 2,5 мг, периодического приема в дозе 20 мг или плацебо. Не было выявлено существенных различий в частоте нежелательных явлений, прямо связанных с приемом ибандроната или плацебо, которая составила 20, 19 и 18 % в группах ежедневного, периодического приема ибандроната и плацебо соответственно. Частота серьезных побочных эффектов составила в группах 0,3, 0,7 и 0,3 % соответственно осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ — 11,4, 9,0 и 9,0 % соответственно [19].

Miller P.D. и соавторы (2006) [46] сравнили переносимость перорального приема ибандроната в течение 12 месяцев в дозе 2,5 мг ежедневно и 150 мг 1 раз в месяц. Выявлено, что ежемесячный прием препарата в дозе 150 мг переносился так же хорошо, как и ежедневный прием в значительно меньшей разовой дозировке — 2,5 мг: частота любых нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, составила 33,0 против 30,0 % соответственно, прекращения терапии по причине осложнений — 5,8 против 7,3 % соответственно, любых серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом

препарата, — 0,0 против 0,3 % соответственно, осложненный со стороны верхних отделов ЖКТ — 17 против 18 % соответственно. Однако у пациентов, у которых в анамнезе были заболевания верхних отделов ЖКТ, частота нежелательных явлений была значительно ниже при пероральном приеме ибандроновой кислоты в дозе 150 мг 1 раз в месяц (20 %) на фоне ежедневного перорального приема препарата в дозе 2,5 мг (38 %) [46].

Анализ безопасности 5-летнего лечения ибандроновой кислотой в дозе 150 мг 1 раз в месяц не выявил каких-либо других значимых побочных эффектов. В том числе не сообщалось о неблагоприятном влиянии на функцию почек, случаях остеонекроза челюсти или атипичных переломов [45]. В исследовании MOTION переносимость высоких доз ибандроната перорально один раз в месяц была аналогична таковой при пероральном приеме алендроната один раз в неделю [47, 50].

Урежение кратности дозирования пероральной формы ибандроната 150 мг до 1 раза в месяц и улучшение переносимости со стороны верхних отделов ЖКТ способствовали значительному повышению приверженности терапии пациентов с ПМО при приеме ибандроната по сравнению с БФ, принимаемыми еженедельно. Исследование PERSIST продемонстрировало, что упорство в лечении было значительно выше у пациентов, получавших ибандронат 1 раз в месяц по сравнению с принимавшими алендронат 1 раз в неделю — 56,6 % (306/541) и 38,6 % (198/513) соответственно ($p < 0,0001$). То есть по сравнению с алендронатом при лечении ибандронатом наблюдается увеличение доли пациентов, продолжающих лечение, на 47 % (рис. 3). Доля пациентов, продолжающих лечение в конце исследования и пациентов, выбывших из исследования, также значительно отличались в пользу ибандроната [51].

В 6-месячном проспективном рандомизированном открытом перекрестном многоцентровом исследовании BALTO, включившем 342 пациентки с ПМО, 66,1 % женщин по удобству лечения и переносимости предпочли режим приема ибандроната 1 раз в месяц приему алендроната 1 раз в неделю (выбрали лишь 26,5 %, $p < 0,0001$) [52].

Таким образом, таблетированная форма ибандроновой кислоты 150 мг для приема 1 раз в месяц показала лучшие данные клинической эффективности и приверженности терапии и более низкую частоту нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с ежедневным пероральным приемом в дозе 2,5 мг у пациенток с ПМО. Учитывая биоэквивалентность оригинальному препарату ибандроновой кислоты, вся доказательная база по эффективности и безопасности пероральной формы ибандроновой кислоты полностью применима к отечественному пероральному препарату Резовива 150 мг. Использование отечественных препаратов БФ решает вопрос доступности фармакологической терапии для пациентов ПМО в РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПМО — широко распространенное заболевание, характеризующееся повышением хрупкости костной ткани и увеличением риска развития переломов при минимальной травме. Прием пероральных БФ ассоциируется с повышенным риском осложнений со стороны ЖКТ, а их абсорбция и, следовательно, эффективность

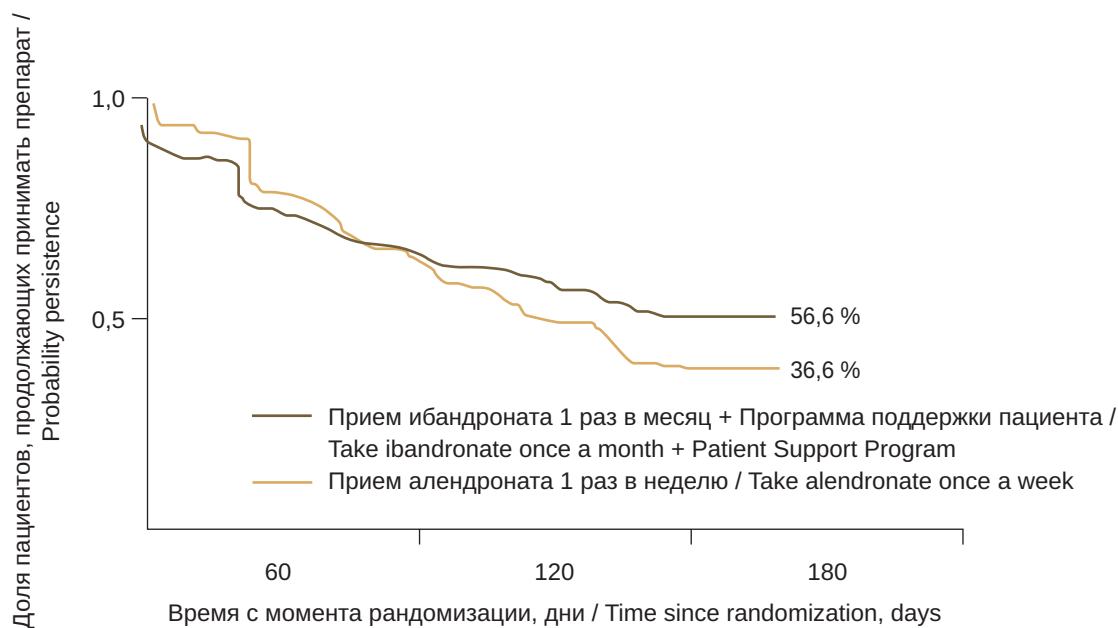


Рис. 3. Повышение приверженности терапии при приеме ибандроната 150 мг 1 раз в месяц по сравнению с приемом алендроната 1 раз в неделю: исследование PERSIST (адаптировано из Cooper A. et al., 2006 [51])

Fig. 3. Increased adherence with ibandronate 150 mg once a month compared with alendronate once a week: the PERSIST study (adapted from Cooper A. et al., 2006 [51])

снижаются на фоне плохого соблюдения режима дозирования. В связи с этим были разработаны уникальные фармакологические формы пероральных БФ с максимально редкой кратностью дозирования для повышения удобства и приверженности терапии пациентов с ПМО. Клинические и пострегистрационные исследования пероральной формы ибандроновой кислоты 150 мг для

приема 1 раз в месяц при ПМО продемонстрировали хорошую переносимость, удобство применения и высокую эффективность как по снижению риска переломов, так и по увеличению МПК, в том числе при длительных сроках лечения — 5 лет. Вопрос доступности фармакологической терапии для пациентов ПМО в РФ эффективно решает использование отечественных препаратов БФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Марченкова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующая отделом соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России. E-mail: marchenkova@nmicr.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>

Вклад автора. Марченкова Л.А. — обзор и анализ публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, научная редакция текста рукописи.

Источники финансирования. Данная статья вышла в рамках спонсорской поддержки журнала со стороны закрытого акционерного общества «Фарм-Синтез» (Россия). Автор имел полную независимость в подготовке рукописи и в своем решении ее опубликовать согласно этическим и иным правилам журнала. **Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Доступ к данным. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

ADDITIONAL INFORMATION

Larisa A. Marchenkova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Head of the Department of Somatic Rehabilitation, Reproductive Health and Active Longevity, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia. E-mail: marchenkova@nmicr.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>

Author Contributions. Marchenkova L.A. — review and analysis of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, checking critical content, scientific editing of the text of the manuscript.

Funding. This study was produced with the journal sponsorship from Closed Joint-Stock Company “Pharm-Sintez” (Russia). The author retained freedom over the manuscript preparation and their decision to publish, according to the ethical and other journal standards.

Disclosure. The author declares no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Data Access Statement. The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author.

Список литературы / References

1. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А. и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. Остеопороз и остеопатии. 2020; 23(2): 4-21. <https://doi.org/10.14341/osteo12710> [Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Grebennikova T.A. et al. Summary of the draft federal clinical guidelines for osteoporosis. Osteoporosis and Bone Diseases. 2020; 23(2): 4–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12710> (In Russ.)]
2. Curtis E.M., Moon R.J., Harvey N.C., Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. Bone. 2017; 104: 29–38.
3. Меньшикова Л.В., Храмова Н.А., Ершова О.Б. и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования). Остеопороз и остеопатии. 2002; 1: 8–11. [Menshikova L.V., Khramtsova N.A., Ershova O.B. et al. Immediate and distant outcomes of proximal femur fractures in the elderly and their medical and social consequences (according to multicenter study). Osteoporosis and Bone Diseases. 2002; 1: 8–11. (In Russ.)]
4. Lesnyak O., Ershova O., Belova K. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. Archives of Osteoporosis. 2012; 7: 67–73.
5. Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Герасименко М.Ю., Васильева В.А. и др. Эффективность нового комплекса физической реабилитации с включением технологий механотерапии в улучшении показателей качества жизни пациентов с компрессионными переломами позвонков на фоне остеопороза. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2020; 19(1); 51–58. <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2020-19-1-8> [Marchenkova L.A., Makarova E.V., Gerasimenko M.Y. et al. The effectiveness of a new complex of physical rehabilitation with the inclusion of mechanotherapy technologies in improving quality of life in patients with osteoporotic vertebral fractures. Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation. 2020; 19(1); 51–58. <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2020-19-1-8> (In Russ.)]
6. Jacobs E., McCrum C., Senden R. et al. Gait in patients with symptomatic osteoporotic vertebral compression fractures over 6 months of recovery. Aging Clinical and Experimental Research. 2020; 32: 239–246. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01203-9>
7. Ucurum S.G., Altas E.U., Kaya D.O. Comparison of the spinal characteristics, postural stability and quality of life in women with and without osteoporosis. Journal of Orthopaedic Science. 2020; 25(6): 960–965. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2019.12.015>
8. Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Герасименко М.Ю., Евстигнеева И.С. Оценка риска остеопоротических переломов и распространенности остеопороза у пациентов в возрасте 50 лет и старше, проходящих медицинскую реабилитацию. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2020; 19(1): 13–19. <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2020-19-1-2> [Marchenkova L.A., Makarova E.V., Gerasimenko M.Y., Evstigneeva I.S. Assessment of osteoporotic fractures risk and osteoporosis prevalence among patients over 50 years old undergoing medical rehabilitation. Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation. 2020; 19(1): 13–19. <https://doi.org/10.17816/1681-3456-2020-19-1-2> (In Russ.)]
9. Shibasaki K., Asahi T., Kuribayashi M. et al. Potential prescribing omissions of anti-osteoporosis drugs is associated with rehabilitation outcomes after fragility fracture: Retrospective cohort study. Geriatrics and Gerontology International. 2021; 21(5): 386–391.
10. Cole Z, Dennison E, Cooper C. Update on the treatment of post-menopausal osteoporosis. British Medical Bulletin. 2008; 86(1): 129–143. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldn017>
11. Watts N.B., Diab D.L. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010; 95(4): 1555–1565. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1947>
12. Russell R.G. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. Paediatrics. 2007; 119(2): 150–162. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2023H>
13. Nancollas G.H., Tang R., Phipps R.J. et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. Bone. 2006; 38(5): 617–627. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.05.003>
14. Lawson M.A., Xia Z., Barnett B.L. et al. Differences between bisphosphonates in binding affinities for hydroxyapatite. Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials. 2010; 92(1): 149–155. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31500>
15. Inderjeeth CA, Chan K, Kwan K, Lai M. Time to onset of efficacy in fracture reduction with current anti-osteoporosis treatments. Journal of Bone and Mineral Metabolism. 2012; 30(5): 493–503. <https://doi.org/10.1007/s00774-012-0349-1>
16. Lee S., Glendenning P., Inderjeeth C.A. Efficacy, side effects and route of administration are more important than frequency of dosing of anti-osteoporosis treatments in determining patient adherence: a critical review of published articles from 1970 to 2009. Osteoporosis International. 2011; 22(3): 741–753. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1335-x>
17. Cramer J.A., Gold D.T., Silverman S.L., Lewiecki E.M. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. Osteoporosis International. 2007; 18(8): 1023–1031. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0322-8>
18. Cramer J.A., Amonkar M.M., Hebborn A., Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. Current Medical Research and Opinion. 2005; 21(9): 1453–1460. <https://doi.org/10.1185/030079905X61875>
19. Chesnut C.H. 3rd, Skag A., Christiansen C. et al. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research. 2004; 19(8): 1241–1249. <https://doi.org/10.1359/JBMR.040325>
20. Simonelli C., Burke M.S. Less frequent dosing of bisphosphonates in osteoporosis: focus on ibandronate. Current Medical Research and Opinion. 2006; 22(6): 1101–1108. <https://doi.org/10.1185/030079906X104867>
21. Bauss F., Schimmer R.C. Ibandronate: the first once-monthly oral bisphosphonate for treatment of postmenopausal osteoporosis. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2006; 2(1): 3–18.
22. De Geest S., Zullig L.L., Dunbar-Jacob J. et al. ESPACOMP medication adherence reporting guideline (EMERGE) Annals of Internal Medicine. 2018; 169: 30–35. <https://doi.org/10.7326/m18-0543>
23. Vrijens B., De Geest S., Hughes D.A. et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. British Journal of Clinical Pharmacology. 2012; 73: 691–705. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x>
24. Thomasius F., Palacios S., Alam A. et al. Fracture rates and economic outcomes in patients with osteoporosis prescribed risedronate gastro-resistant versus other oral bisphosphonates: a claims data analysis. Osteoporosis International. 2022; 33: 217–228. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06108-w>
25. Fischer M.A., Stedman M.R., Lii J. et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. Journal General International Medicine. 2010; 25: 284–290. <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1253-9>
26. Harvey N.C., McCloskey E.V., Mitchell P.J. et al. Mind the (treatment) gap: a global perspective on current and future strategies for prevention of fragility fractures. Osteoporosis International. 2017; 28: 1507–1529. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3894-y>
27. Rabenda V., Vanoverloop J., Fabri V. et al. Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. The Journal of Bone and Joint Surgery. 2008; 90: 2142–2148. <https://doi.org/10.2106/jbjs.G.00864>
28. Lin J.H. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. Bone. 1996; 18: 75–85. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00445-9](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00445-9)

29. Pazianas M., Abrahamsen B., Ferrari S. et al. Eliminating the need for fasting with oral administration of bisphosphonates. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2013; 9: 395–402. <https://doi.org/10.2147/tcrm.S52291>
30. Vytrisalova M., Tuskova T., Ladova K. et al. Adherence to oral bisphosphonates: 30 more minutes in dosing instructions matter. *Climacteric*. 2015; 18: 608–616. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.995164>
31. Blaschke T.F., Osterberg L., Vrijens B. et al. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2012; 52: 275–301. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011711-113247>
32. Марченкова Л.А., Древалъ А.В., Прохорова Е.А., Лосева В.А. Приверженность больных постменопаузальным остеопорозом комбинированной терапии алендронатом натрия и колекальциферолом и ее влияние на эффективность лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2014; 60(4): 22–29. <https://doi.org/10.14341/probl201460422-29> [Marchenkova L.A., Dreval A.V., Prokhorova E.A., Loseva V.A. The adherence of postmenopausal osteoporosis patients to therapy with combination medication contains alendronic acid and colecalciferol and its impact on the effectiveness of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2014; 60(4): 22–29. <https://doi.org/10.14341/probl201460422-29> (In Russ.)]
33. Fatoye F., Smith P., Gebrye T. et al. Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2019; 9: e027049 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027049>
34. Fardellone P., Lello S., Cano A. et al. Real-world adherence and persistence with bisphosphonate therapy in postmenopausal women: a systematic review. *Clinical Therapeutics*. 2019; 41: 1576–1588. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.05.001>
35. Lee H., Lee S., Kim D. et al. Effect of dosing interval on compliance of osteoporosis patients on bisphosphonate therapy: observational study using nationwide insurance claims data. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. <https://doi.org/10.3390/jcm10194350>
36. Hilgismann M., Reginster J.Y. Cost-effectiveness of gastro-resistant risedronate tablets for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis in France. *Osteoporosis International*. 2019; 30: 649–658. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-04821-7>
37. Adachi J., Lynch N., Middelhoven H. et al. The association between compliance and persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk: a review. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2007; 8: 97. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-8-97>
38. Siris E.S., Fan C.S., Yang X. et al. Association between gastrointestinal events and compliance with osteoporosis therapy. *Bone Report*. 2016; 4: 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2015.10.006>
39. Weycker D., Li X., Barron R. et al. Hospitalizations for osteoporosis-related fractures: Economic costs and clinical outcomes. *Bone Report*. 2016; 5: 186–191. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2016.07.005>
40. Cutler R.L., Fernandez-Llimos F., Frommer M. et al. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018; 8: e016982. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016982>
41. Fuggle N., Al-Daghri N., Bock O. et al. Novel formulations of oral bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2022; 34(11): 2625–2634. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02272-z>
42. Hilgismann M., Cornelissen D., Vrijens B. et al. Determinants, consequences and potential solutions to poor adherence to anti-osteoporosis treatment: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Osteoporosis International*. 2019; 30: 2155–2165. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05104-5>
43. Parsons C.M., Harvey N., Shepstone L. et al. Systematic screening using FRAX(®) leads to increased use of, and adherence to, anti-osteoporosis medications: an analysis of the UK SCOOP trial. *Osteoporosis International*. 2020; 31: 67–75. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05142-z>
44. Cornelissen D., S de Kunder, Si L. et al. Interventions to improve adherence to anti-osteoporosis medications: an updated systematic review. *Osteoporosis International*. 2020; 31: 1645–1669. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05378-0>
45. Miller P.D., Recker R.R., Reginster J.Y. et al. Efficacy of monthly oral ibandronate sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporosis International*. 2012; 23(6): 1747–1756.
46. Miller P.D., McClung M.R., Macovei L. et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *Journal of bone and mineral research*. 2005; 20(8): 1315–1322.
47. Miller P.D., Epstein S., Sedarati F., Reginster J.Y. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Current Medical Research and Opinion*. 2008; 24(1): 207–213. <https://doi.org/10.1185/030079908X253889>
48. 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. *Current Medical Research and Opinion*. 2008; 24(1): 237–245. <https://doi.org/10.1185/030079908X253717>
49. Harris S.T., Reginster J.Y., Harley C. et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone*. 2009; 44(5): 758–765. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.01.002>
50. Emkey R., Delmas P.D., Bolognese M. et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate (150 mg) and once-weekly oral alendronate (70 mg): additional results from the Monthly Oral Therapy With Ibandronate For Osteoporosis Intervention (MOTION) study. *Clinical Therapeutics*; 2009; 31(4): 751–761. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.04.018>
51. 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. *International Journal of Clinical Practice*. 2006; 60(8): 896–905. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01059.x>
52. Emkey R., Koltun W., Beusterien K. et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Current Medical Research and Opinion*. 2005; 21(12): 1895–1903. <http://dx.doi.org/10.1097/00006250-200604001-00056>