

ОСТЕОПОРОЗ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ

С.Г. Багрова

ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В статье автор затронул проблему такого хронического системного заболевания скелета, как остеопороз, который характеризуется снижением плотности костей, нарушением их микроархитектоники, усилением хрупкости и повышением риска возникновения переломов. Показаны особенности течения остеопороза у онкологических больных, предложены основные принципы лечения этой патологии.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность костной ткани, бисфосфонаты, остеомодифицирующие агенты, алендронат.

OSTEOPOROSIS IN CANCER PRACTICE AND BEYOND. MODERN APPROACHES TO THE DRUG TREATMENT

S.G. Bagrova

Federal State Budget Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»

In this article the author raised the issue of such chronic systemic disease of the skeleton as osteoporosis which is characterized by the reduced bone density, damaged microarchitectonics, increased bone fragility and susceptibility to fractures. Particularities of osteoporosis progression in cancer patients are shown, the general principles of treatment of this pathology are suggested.

Key words: osteoporosis, bone tissue mineral density, biophosphonates, bone-modifying agents, alendronate.

Остеопороз относится к тем заболеваниям, которые диагностируются, как правило, при развитии осложнений. Остеопороз не имеет характерной клиники, недаром в литературе его часто называют «скрытой эпидемией» [5, 7]. Частота встречаемости остеопороза зависит от возраста, поэтому увеличение продолжительности жизни населения превращает остеопороз в одну из важнейших проблем современности.

Остеопороз — системное заболевание, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушениями ее микро-архитектурного строения, приводящими к увеличению риска перелома [3].

К началу 90-х годов прошлого столетия остеопороз оставался в основном рентгенологическим понятием, на которое врачи разных специальностей вряд ли обращали внимание, не осознавая в полной мере тяжесть исходов и социальное значение заболевания. В 1994 г. ВОЗ официально признала и определила понятие остеопороза как заболевания, для которого

характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов [9]. Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральную плотность костной ткани (МПКТ), измеренную при помощи денситометрии, и качество кости (многокомпонентное понятие, включающее архитектуру строения, уровень костного обмена, накопление повреждений, минерализацию и др.)

Остеопорозом страдает около 10% населения планеты [1]. Считается, что у одной из трех женщин в возрасте старше 50 лет есть остеопороз (International Osteoporosis Foundation. Annual Report, 2000).

Судить о распространенности этого заболевания в России невозможно: регистры пациентов отсутствуют, часто больные с малотравматичными переломами не обращаются в медицинские учреждения, «дособытийной» диагностики практически нет. Проведение остеоденситометрии широкому кругу населения невозможно из-за ограниченности доступа,

недостаточной информированности и экономической нецелесообразности. По данным НИИ ревматологии РАМН, в России 33,8% женщин и 26,9% мужчин в возрасте старше 50 лет имеют остеопороз и остеопению, что составляет 10% населения.

Рассмотрим физиологические предпосылки потери костной массы. Максимальная костная масса у человека достигается к 30 годам. После полного созревания скелета кости теряют 0,5–1,0% своей массы в год. Во время беременности и кормления организм женщины всегда имеет отрицательный баланс кальция, и от того, как он восстановится, зависит костное здоровье в будущем. Женщины переносят фазу ускоренной потери костной массы в течение первых 3–5 лет после наступления менопаузы. Источниками кальция являются продукты цельного молока, однако его усвояемость из пищи не превышает 25%. В силу этих причин знание и учет факторов риска в диагностике и методах профилактики остеопороза приобретают особое значение [8]. Все факторы риска развития этого заболевания можно разделить на немодифицируемые и модифицируемые (потенциально изменяемые) (табл. 1).

Сочетание нескольких факторов риска остеопороза у одного пациента создает кумулятивный эффект: при увеличении их числа риск развития заболевания возрастает.

Классификации остеопороза не существует. Глобально остеопороз можно разделить на первичный и вторичный. К первичному относятся идиопатический (наследственный, ювенильный) и инволютивный (сенильный и постменопаузальный). Вторичный остеопороз развивается вследствие различных заболеваний, например: после резекций различных отделов ЖКТ, циррозе печени, эндокринопатиях. Особая группа вторичного остеопороза — это ятрогенный

(лекарственный) остеопороз. Он развивается вследствие длительного приема лекарственных препаратов (глюкокортикоиды при лечении ревматических заболеваний, антигормональная терапия при раке предстательной железы и раке молочной железы). **Более 90% всех случаев остеопороза составляют постменопаузальный остеопороз и лекарственный.**

Использование глюкокортикостероидов представляет собой серьезную клиническую проблему, поскольку у таких пациентов потеря костной массы составляет 3–6% в год, а количество переломов увеличивается на 40%. Пороговая доза для развития остеопороза составляет 7,5 мг/день.

Основным осложнением остеопороза являются переломы, которые возникают при минимальной травме. Переломы могут быть любой локализации, однако наиболее типичные — переломы грудных и поясничных позвонков, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости. Переломы позвонков могут проявляться снижением роста, увеличением грудного кифоза и функциональными ограничениями, сопровождаться болью в спине [6].

Серьезность остеопоротических переломов крайне высока: в течение года после перелома шейки бедра умирают 12–24% женщин и 30% мужчин. В исследовании остеопоротических переломов (The Study of Osteoporotic Fractures — SOF) показано, что у женщины с одним переломом в анамнезе уровень смертности с возрастом увеличивается на 23% по сравнению с аналогичным показателем в общей популяции.

Обездвиженность приводит к социальной изоляции, невозможности выполнять повседневную работу и депрессии. Переломы позвоночника приводят к ухудшению качества жизни, хронической боли, увеличению приема лекарственных

Таблица 1

Факторы риска развития остеопороза

Немодифицируемые	Потенциально изменяемые (модифицируемые)
Низкая МПКТ, наследственность	Индекс массы тела < 20 кг/м ² и/или масса тела < 57 кг
Белая (европеоидная) раса	Недостаточное потребление кальция и дефицит витамина D (диеты)
Женский пол	Прием кортикостероидов, иммуносупрессоров, противоопухолевое лечение
Возраст старше 65 лет	Курение
Гипогонадизм, ранняя менопауза	Недостаток солнечного света
Имобилизация вследствие каких-либо заболеваний	

препаратов. Все это вместе взятое способствует увеличению инвалидности и смертности.

«Золотой стандарт» диагностики остеопороза — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА, денситометрия). Ультрасонометрия кости и количественная компьютерная томография используются редко, поскольку точность и чувствительность костной ультрасонометрии ниже, чем ДРА. Определяется минеральная плотность костной ткани в области поясничных позвонков и проксимального отдела бедра. Нормальная костная ткань характеризуется значениями минеральной плотности в пределах одного стандартного отклонения от среднего значения (Т-показатель ≥ -1). За норму Т-показателя принята плотность костной ткани здоровых молодых людей в возрасте 30–35 лет. Уровень Т-показателя от -1 до $-2,5$ характеризуется как остеопения. Если Т-показатель равен $-2,5$ и ниже, такое состояние определяется как остеопороз и требует медикаментозной коррекции. Отметим, что денситометрия не обязательна для всех пациентов. Женщины в возрасте старше 70 лет с предшествующим переломом при минимальной травме становятся кандидатами на лечение остеопороза даже без предварительной денситометрии. Также следует рассмотреть вопрос о лекарственном лечении пациентов, имеющих два и более фактора риска остеопороза.

Лабораторная диагностика с определением маркеров образования и резорбции костной ткани (N- и С-телопептиды в сыворотке и моче, костный изофермент щелочной фосфатазы и остеокальцин) может использоваться только для оценки скорости костного обмена. Возможность применять эти маркеры для диагностики остеопороза не доказана.

Профилактика и лечение остеопороза включают как немедикаментозные способы лечения, так и фармакотерапию. Среди немедикаментозных методов отметим образовательные программы, отказ от вредных привычек, коррекцию массы тела, дозированную физическую нагрузку, достаточную инсоляцию, меры по профилактике падений (коррекция зрения), при высоком риске перелома проксимального отдела бедренной кости — ношение протекторов бедра [2].

Лекарственная терапия остеопороза предполагает в первую очередь подавление уве-

личенной костной резорбции и стимуляцию сниженного костеобразования, что приводит к увеличению МПКТ или, по крайней мере, к ее стабилизации, улучшению качества кости. Этиотропной терапией в некоторых случаях может быть отмена глюкокортикоидной терапии, лечение сопутствующих заболеваний (болезней ЖКТ, эндокринопатий), назначение менопаузальной гормональной терапии эстрогенотерапии (МГТ) женщинам в пре- и постменопаузе. Менопаузальная гормональная терапия достоверно предотвращает потерю костной массы у здоровых женщин, ее эффект коррелирует с длительностью терапии и дозами эстрогенов, однако длительное использование МГТ (более семи лет) увеличивает риск тромбозов, инсульта, инфаркта, рака молочной железы. Различные литературные данные говорят о том, что МГТ эффективна в профилактике и недостаточна для лечения остеопороза [17].

Патогенетическим лечением остеопороза является нормализация процесса костного ремоделирования [14]. Все лекарственные препараты, воздействующие на костную резорбцию, условно можно разделить на три группы:

- а) самая многочисленная группа препаратов — **бисфосфонаты**;
- б) моноклональное антитело к RANK-лиганду — **деносумаб**;
- в) прочие лекарства (кальцитонин, соли стронция, паратиреоидный гормон и др.).

Необходимое условие назначения **любого** из остеомодифицирующих агентов — достаточное потребление кальция и витамина D. Минимум ежедневного поступления кальция составляет 500 мг. Суточная доза кальция для пациентов с остеопорозом, принимающих глюкокортикоиды и для людей в возрасте старше 65 лет — не менее 1000–1500 мг. Рекомендованная доза витамина D₃ — 400–800 МЕ в сутки.

В России зарегистрированы следующие лекарственные препараты, применяемые для **лечения** больных остеопорозом: алендронат, ибандронат, золедроновая кислота, ризендронат, деносумаб.

В норме костная ткань взрослого человека постоянно обновляется благодаря скоординированной деятельности остеокластов и остеобластов, взаимодействующих на трабекулярной поверхности и в гаверсовой системе

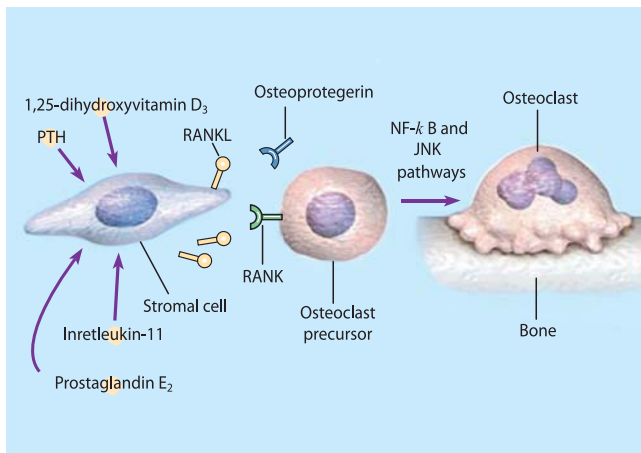


Рис. 1. Роль RANK-L в остеокластогенезе (цитировано по GD. Roodman)

(рис. 1). Важный посредник в этом процессе костного ремоделирования — так называемый RANK-лиганд (рецептор, активатор ядерного фактора каппа β) — белок, секретируемый остеобластами под воздействием различных остеотропных факторов (паратиреоидный гормон, дигидроксивитамин D₃, простагландины, интелейкин-11). Именно RANK-лиганд, связываясь с рецепторами RANK на поверхности клеток-предшественников остеокластов, активирует их превращение в остеокласты и, следовательно, стимулирует процесс резорбции кости. Далее запускаются процессы восстановления и т.д.

В противовес деструктивному влиянию комплекса RANK/RANK-L действует белок остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG), являющийся своеобразной ловушкой для RANK-L. Связываясь с RANK-L, OPG подавляет образование и функциональную активность остеокластов, препятствуя, таким образом, резорбции кости. Соотношение между RANK-L и OPG определяет скорость остеокластогенеза (рис. 2).

Препаратами первой линии для лечения остеопороза (постменопаузального и глюкокортикоид индуцированного) признаны бисфосфонаты, высокая эффективность и удовлетворительная переносимость которых хорошо доказаны на результатах международных рандомизированных исследований.

Механизм действия бисфосфонатов окончательно не изучен. Считается, что они являются аналогами естественных пирофосфатов кост-



Рис. 2. Схема остеокластогенеза

ной ткани. Их структурное подобие минералу кости — гидроксиапатиту — предопределяет их чрезвычайную стойкость к ферментативному гидролизу и способность адсорбироваться на поверхности гидроксиапатитных кристаллов, т.е. откладываться в местах образования новой кости [15]. Важно, что препараты этой группы характеризуются длительной активностью (эффект сохраняется до 10 лет после прекращения лечения), которая обусловлена их депонированием в минеральной части костного матрикса (R.G. Russell et al., 1999). Новый таргетный препарат деносумаб является аналогом остеопротегерина. Связываясь с рецепторами RANK на поверхности клеток-предшественников остеокластов, он тормозит рост и созревание остеокластов, предотвращая резорбцию кости.

Золендроновая кислота, как наиболее активный бисфосфонат, использовалась для лечения остеопороза у 7500 пациентов в постклимактерическом периоде (исследование HORISON). Результаты оказались убедительными: ежегодная инфузия золендроната 5 мг на протяжении трех лет снижает риск переломов позвоночника на 70%, а тазобедренного сустава — на 40% [12]. Вводимый внутривенно препарат снижал риск переломов и сопутствующую смертность, если его применяли сразу после первого перелома (Black D., et al. 2007). Однако внутривенное использование лекарств сопряжено с рядом неудобств, поэтому предпочтение отдается таблетированным формам.

Ибандроновая кислота имеет две лекарственных формы: внутривенную и пероральную. Эффективность внутривенного введения 3 мг ибандроната один раз в три месяца и ежемесячного приема 150 мг внутрь равнозначна. В исследовании MOBILE (многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы) сравнивалась терапевтическая эквивалентность и безопасность пероральной терапии ибандроновой кислотой (Бонвива) при приеме препарата один раз в месяц и ежедневно [19]. Через один год лечения средние показатели МПКТ поясничных позвонков увеличились на 4,1% при ежемесячном приеме Бонвивы в дозе 100 мг, на 4,9% — при приеме Бонвивы в дозе 150 мг один раз в месяц и только на 3,9% — при ежедневном приеме Бонвивы в дозе 2,5 мг. Следовательно, все режимы перорального применения один раз в месяц оказались более эффективными, чем ежедневные. Значительный прирост показателей МПКТ, установленный через один год лечения, подтвержден и через два года терапии. Так, через два года увеличение МПКТ поясничных позвонков составило 5,6% при приеме 100 мг Бонвивы один раз в месяц, 6,6% — 150 мг один раз в месяц и 5,0% — при ежедневном применении препарата (J.Y. Reginster et al., 2006).

Наиболее приемлемым препаратом группы бисфосфонатов для профилактики и **лечения** постменопаузального, сенильного и лекарственного ОП в отношении цена-эффективность является алендроновая кислота (Алендрокерн, Фосамакс). Именно с алендронатом проведены максимальные по количеству и длительности клинические исследования [10].

В первичных исследованиях была показана высокая эффективность перорального применения 10 мг алендроната в сутки при остеопорозе в долгосрочных клинических испытаниях (два, три года) (McClung M. et al., 1998; Liberman V.A. et al., 1995; Pols H.A. et al., 1999).

Одно из наиболее значимых исследований алендроната — FOSIT — многоцентровое (34 страны) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 1908 постменопаузальных женщин с остеопорозом, получавших ежедневно в течение 12 месяцев 10 мг алендроната. Обобщенные результаты показывают, что у пациенток, получавших алендронат, среднее возрастание МПКТ

в позвоночнике, шейке бедра и вертеле составило по сравнению с плацебо 8,82%, 5,90% и 7,81% соответственно. Кроме того, увеличение МПКТ в целевых областях исследования (позвоночник и бедра) происходило не за счет других частей скелета (McClung M. et al., 1998; Liberman V. A. et al., 1995). Отмечена одинаковая эффективность независимо от возраста, расы, функции почек и одновременного использования других применяемых пациентами лекарственных препаратов (Meunier P. J. et al., 1999).

В исследовании FIT (многоцентровом (11 центров США) рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании) у 2027 постменопаузальных женщин, получавших 5 мг и 10 мг алендроната в течение трех лет, оценивалась минеральная плотность кости и частота переломов. Алендронат показал высокую эффективность, увеличивая МПКТ во всех областях измерения от 5,4% в шейке бедра до 13,7% в позвоночнике, достоверно снижал частоту переломов в позвоночнике (на 47%), бедре (на 51–56%), предплечье (на 48%); у 64% больных уменьшалось прогрессирование деформаций позвонков.

Исследование FIT2 на основании трехлетнего наблюдения за 4 432 пациентами без переломов позвоночника в анамнезе показало, что при применении алендроната переломы позвонков встречаются в целом на 48% реже: в 3,2% случаев по сравнению с 6,2% у получавших плацебо. Кроме того, среди пациенток, получавших алендронат, имевших переломы позвонков, уменьшение высоты позвонков после перелома было существенно меньшим, чем зарегистрированное в контрольной группе (5,9 мм по сравнению с 23,3 мм) [16, 20].

Как продолжение исследования FIT было проведено исследование FLEX, оценившее динамику МПКТ через 10 лет в группах больных, продолживших принимать алендронат в течение всего этого периода или переведенных на плацебо спустя первые пять лет активной **терапии** [11]. Так, у продолживших **терапию** алендронатом риск переломов был значительно снижен (5,3% для плацебо и 2,4% для алендроната; 95% ДИ).

Изучение двух режимов применения алендроната в дозировке 70 мг в неделю (519 больных) и 10 мг в сутки (370 больных) оценивали

в многоцентровом перекрестном рандомизированном исследовании постменопаузальных женщин с остеопорозом [22].

Исследование показало, что прибавка МПКТ в группе еженедельного приема составила 5,1%, а в группе ежедневного приема — 5,4%. Предпочтения пациенток по удобству применения распределились следующим образом:

- 89% предпочитали алендронат в дозировке 70 мг еженедельно;
- 7,7% — по 10 мг в сутки ($P < 0,001$) [23].

Нежелательные явления были отмечены с одинаковой частотой: у 30,7% пациенток, получавших препарат еженедельно, и у 30% пациенток, получавших алендронат ежедневно, без статистически существенных различий между двумя режимами. Наиболее частые жалобы — боли в животе у 6,5% больных, диспепсия у 3,4% и артралгии у 4,1% больных [18]. Рекомендованный режим применения алендроната — 70 мг один раз в неделю в течение 3–5 лет. Учитывая, что основной эффект алендроната — антирезорбтивный, есть смысл использовать его в комбинации с другими препаратами (витамином Д, паратиреоидным гормоном, препаратами эстрогенов) [21].

В онкологической практике, помимо физиологического (постменопаузального) остеопороза, потеря костной массы может быть обусловлена гормональным лечением: у больных раком молочной железы, получающих терапию ингибиторами ароматазы, и у больных раком предстательной железы, получающих антиандрогенную терапию. Кроме того, проведение химиотерапии часто сопряжено с применением кортикостероидов в течение длительного времени. Сочетание нескольких факторов, как уже говорилось выше, неизбежно повышает риск возникновения остеопороза. Эта категория больных требует повышенного внимания врача и диктует необходимость назначения профилактического остеомодифицирующего лечения.

Потеря костной массы вследствие приема ингибиторов ароматазы обозначается в литературе как СТІВL-AI (СТІВL-AI — cancer treatment-induced bone loss). В таблице 2 представлены результаты клинических исследований различных лекарственных препаратов по предотвращению СТІВL-AI.

Эффективность лечения ОМА контролируется измерением МПКТ с помощью денситометрии и оценкой качества жизни по стандартизированным опросникам. Как видно из табл. 2, наибольшую эффективность в прибавке минеральной плотности кости продемонстрировали алендронат и деносуаб.

Таблица 2

Применение различных ОМА для лечения СТІВL-AI

ОМА в сравнении с плацебо или отсутствием лечения	Число пациентов	BMD поясничного отдела позвоночника (%)	p-значение	Период, годы
Клодронат	121 ¹	—	p = 0.001	2
	148 ²	-5.9 vs -9.5	—	2
Ризендронат	53 ³	-2.5	p = 0.041	2
	154 ⁴	+1.7 vs -0.4	p < 0.0001	1
Алендронат	70 ⁵	+4.5	p = 0.008	1
	370	+5.4	—	1
	519	+5.1	—	1
Ибандронат	50 ⁶	+3.0 vs -3.2	p < 0.01	2
Деносуаб	125 ⁷	+4.8 vs -0.7	p < 0.01	1

¹ Saarto T., и соавт. Br J Cancer 1997; 75:602–5.

² Saarto T., et al. J Clin Oncol 1997; 15:1341–7.

³ Delmas P.D., et al. J Clin Oncol 1997; 15:955–62.

⁴ Van Poznak C., и соавт. SABCS 2007: 502.

⁵ Sawka A.M., et al. J Obstet Gynaecol Can 2005; 27:759–64.

⁶ Lester J.E., и соавт. Clin Cancer Res 2008; 14(19):6336–42.

⁷ Ellis G., и соавт. J Clin Oncol 2008; 26:4875–82.

Переносимость. Терапия БФ достаточно безопасна. При приеме БФ перорально могут возникать желудочно-кишечные расстройства в виде эзофагита, изжоги, дисфагии, однако большинство БФ лишены этих нежелательных эффектов и лишь изредка могут вызвать эзофагит [18]. Для предотвращения раздражающего действия на слизистую верхних отделов ЖКТ не рекомендуется принимать горизонтальное положение в течение 30 мин после приема лекарства.

Внутривенные инфузии БФ могут индуцировать гриппоподобный синдром с повышением температуры тела, миалгиями и оссалгиями, но выраженность этих реакций уменьшается при следующих введениях препаратов. Противопоказаниями для назначения БФ являются наличие язвенных процессов ЖКТ, снижение почечной функции (клиренс креатинина <35 мл/мин). Остеонекроз челюсти, как самое грозное осложнение бисфосфонатов, описан при ежемесячном внутривенном применении больших доз памидроната или золендроната у больных раком. Однако частота развития этого осложнения очень низка (порядка 1 на 100 тыс. случаев), а при использовании малых доз (как при остеопорозе) не возникает вообще (О.М. Murad et al., 2007; М. Pazianas et al., 2007). Для пациентов с выраженной почечной недостаточностью препаратом выбора для лечения и профилактики остеопороза становится деносумаб (Пролия) в дозе по 60 мг подкожно каждые полгода [13].

Таким образом, показания для лекарственного лечения остеопороза можно сформулировать следующим образом:

- терапия антиостеопоротическими препаратами необходима всем женщинам с низкой костной массой ($T < -2,0$ в шейке бедра), а также тем, у кого минеральная плотность костной ткани (МПКТ) $< -1,5$ SD, и есть факторы риска;
- она проводится вне зависимости от показателя МПКТ женщинам старше 70 лет с не-

сколькими факторами риска, а также пациенткам с патологическими переломами в анамнезе;

- каждому пациенту, длительно получающему глюкокортикоиды в дозе 7,5 мг в сутки и выше, с момента их назначения показаны препараты кальция и витамина D + ОМА, если отменить стероиды не представляется возможным;

- каждому пациенту при назначении противоопухолевой гормональной терапии необходимо рекомендовать препараты группы бисфосфонатов или деносумаб.

Заключение

Хорошо известно, что эффективность лечения любого хронического заболевания зависит от того, насколько добросовестно пациенты выполняют назначения лечащего врача [4]. Однако, опираясь на данные ВОЗ 2003 г., с сожалением приходится отметить, что при хроническом течении чаще всего бессимптомного постменопаузального остеопороза почти в 50% наблюдений пациенты не выполняют врачебные рекомендации. Лишь только 31–58% пациенток продолжают ежедневный прием бисфосфонатов через год после начала терапии (J. Cramer et al., 2005). Кроме того, врач любой специальности, в том числе онколог, ревматолог, при назначении специфического лечения своим пациентам должен параллельно назначать остеомодифицирующие агенты для предотвращения развития остеопороза и его осложнений. Препараты для лечения остеопороза принимаются годами, они достоверно предупреждают возникновение как вертебральных, так и невертебральных переломов костей, улучшают минерализацию и обменные процессы костной ткани. Золотым стандартом лечения и профилактики остеопороза в Европе является применение бисфосфонатов, учитывая высокую эффективность этих препаратов, удобство применения и минимум противопоказаний и побочных явлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии — 2010. // International osteoporosis foundation 2011.
2. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации, 2-е изд. — М., 2008.
3. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

4. Лесняк О.М., Евстигнеева Л.П., Коваль А.М. и др. Приверженность российских пациентов лечению остеопороза (национальный проект «Сила в постоянстве») // Фарматека. — 2008. — 3 (157). — С. 73–79.
5. Материалы сайта: <http://medvestnik.ru/archive/2010/29/3351.html>
6. Михайлов Е.Е., Мылов Н.М. Частота новых случаев переломов позвонков в популяционной выборке лиц в возрасте 50 лет и старше: Тезисы Российского конгресса по остеопорозу. — Ярославль: Литера, 2003. — С. 63.
7. Насонов Е.Л. Профилактика и лечение остеопороза: современное состояние проблемы. // Русский медицинский журнал. — 1998. — № 6. — С. 1176–1180.
8. Рожинская Л.Я. Современная стратегия профилактики и лечения остеопороза. // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13. — № 6. — С. 344–352.
9. Торощова Н.В., Беневоленская Л.И., Никитинская О.А. Остеопороз: клинические рекомендации // Эндокринология. — 2006. — № 10.
10. Шварц Г.Я. Аллендронат натрия: современный эффективный препарат для лечения остеопороза // Русский медицинский журнал. — 2010. — Т. 18. — № 6. — С. 393–399.
11. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Cauley J.A., Levis S., Quandt S.A., Satterfield S., Wallace R.B., Bauer D.C., Palermo L., Wehren L.E., Lombardi A., Santora A.C., Cummings S.R.; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA. 2006 Dec 27;296(24):2927–38.11.
12. Black D.M. Delmas P.D. et al. Once-yearly Zoledronic Acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007. 356 (18):1809–22.
13. Ellis G.K., Bone H.G., Chlebowski R., et al. Randomized trial of Denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009; 26: 4875–4882.20. Rizzoli et al. «Two-Year Results of Once-Weekly Administration of Alendronate 70 mg for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis» J Bone Mineral Research, 2002, Nov 17(11):1988–96.
14. EMEA guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis 2005.
15. Enjuanes A., Ruiz-Gaspa S., Peris P. et al. The effect of the alendronate on OPG/RANKL system in differentiated primary human osteoblasts. // Endocrinology. 2010;37:180–186.
16. Greenspan S., Field-Munves E., Tonino R., Smith M., Petruschke R., Wang L., Yates J., de Papp A.E., Palmisano J. «Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study». Mayo Clin Proc. 2002 Oct;77(10):1044–52.
17. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. // Osteoporos Int. 19 P. 399–428.
18. Lanza F., Sahba B., Schwartz H., Winograd S., Torosis J., Quan H., Reyes R., Musliner T., Daifotis A., Leung A. «The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study». Am J Gastroenterol. 2002 Jan; 97(1):58–64.
19. Miller P.D., McClung M., Macovei I. et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study// J. Bone Miner. Res. 2005; 20: 1315–1322.
20. Rizzoli et al. «Two-Year Results of Once-Weekly Administration of Alendronate 70 mg for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis». J Bone Mineral Research, 2002, Nov 17(11):1988–96.
21. Schacht E., Ringe J.D. Risk reduction of falls and fractures, reduction of back pain and safety in elderly high risk patients receiving combined therapy with alfacalcidol and alendronate: a prospective study. — Arzneimittelforschung. 2011;61(1):40–54
22. Schnitzer T., Bone H.G., Grepaldi G., et al. «Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis». Aging Clin Exp Res, 2000, 12, 1–12.
23. Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E., Petruschke R.A., Wang L., Palmisano J.J. «Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study». Clin Ther. 2002 Nov; 24 (11):1871–86.