

Ф а р м а к о т е р а п и я

после первых 2 инъекций интенсивность болевого синдрома уменьшилась в 2 раза. В последующем болевой синдром регрессировал медленно, поэтому к инъекциям ксефокама была добавлена его таблетированная форма (ксефокам ретард) в дозе 8 мг/сут. Больные принимали таблетки вечером, до еды, запивая стаканом воды. Положительный эффект был достигнут у 95% больных этой группы.

При хроническом вертеброгенном болевом синдроме терапия ксефокамом позволила уменьшить интенсивность болевого синдрома у 10 пациентов до 0,5 балла. У 2 пациентов болевой синдром уменьшился до 1 балла, что позволило в дальнейшем включить в комплекс реабилитационных мероприятий лечебную физкультуру. У 4 пациентов были выявлены побочные эффекты, проявлявшие-

ся гастралгией слабой степени, которая купировалась у 3 больных гастропротекторами. У 1 пациентки терапия ксефокамом позволила отодвинуть на более поздний срок применение опиоидных анальгетиков при метастатическом поражении спинного мозга.

Заключение. Таким образом, наши клинические исследования показали высокую анальгетическую эффективность паравертебрального введения ксефокама при болевом корешковом синдроме. Уменьшение болевого синдрома дает возможность облегчить физические страдания пациентов, снять психологическое напряжение, присоединить к лечению физиотерапию и лечебную физкультуру. Хорошая переносимость и безопасность ксефокама позволяют рекомендовать его для широкого использования в поликлинической практике.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авксентюк А.В. Лорноксикам — новый НПВП класса оксикамов с сильным анальгетическим эффектом. Обзор литературы. Боль и ее лечение 1999; 10:9.
2. Лорноксикам. Новый обезболивающий и противовоспалитель-

ный препарат. Монография по продукту. Никомед Фарма. JPBergeau 1998; июнь.
3. McCormack K. Non-steroidal antiinflammatory drugs and spinal nociceptive processing. Pain 1994; 59: 6–23.

4. Hitznerberger G., Raadhofer-Welte S., Taakacs F. et al. Pharmacokinetics of lornoxicam in man. Postgrad Med J 1990; 4: 22–26.

Акласта – новый стандарт эффективности антирезорбтивной терапии. Одна инфузия в год

А.М. Мкртумян¹, Л.В. Недосугова², Е.В. Бирюкова¹

¹МГМСУ, ²ММА им. И.М. Сеченова

Остеопороз (ОП) — прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани с постоянным увеличением хрупкости костей и риска переломов. Актуальность проблемы ОП в современной медицине вызвана прежде всего социальными и экономическими последствиями переломов. Женщины подвержены ОП в большей степени. За первые 5 лет после наступления менопаузы потеря костной массы у них может составить до трети костной массы, утраченной за всю жизнь [1, 2]. В постменопаузе почти у 30% женщин отмечается ОП и примерно у 54% — остеопения, что делает их уязвимыми для развития ОП и остеопоротических переломов. Так, для 50-летней женщины риск перелома позвоночника составляет в среднем 15,5%, шейки бедра — 17,5%, костей запястья — 16,0%, а любого их трех участков скелета — 39,7%, и 50% женщин старше 50 лет в последующем перенос-

ят остеопоротический перелом [3]. Переломы тел позвонков, возникающие, как правило, раньше остеопоротических переломов любой другой локализации, являются наиболее частым осложнением ОП, составляя около половины всех переломов. Клинические проявления позвоночных переломов, включающие в себя синдром острой или хронической боли в спине, нарушения осанки и снижение роста, ведут к депрессии, ухудшению качества жизни и инвалидности [2–4]. ОП — основная причина переломов шейки бедра, часто встречающихся у женщин старше 65 лет. В пожилом возрасте 90% переломов шейки бедра, как показали международные исследования, происходят на фоне ОП [1, 2]. К сожалению, наметилась четкая тенденция к увеличению частоты переломов шейки бедра на фоне ОП и в возрастной группе 50–60 лет. Риск переломов данной локализации достигает 15%, что приближается к уровню заболеваемости раком молочной железы, яич-

See you
in New York



5th World
Congress
World
Institute
of Pain -
WIP

New York, USA
March 13-16, 2009



WIP2009
www.kenes.com/pain09



Ф а р м а к о т е р а п и я

Таблица 1. Терапия ОП

Симптоматическая терапия	
Купирование болевого синдрома	Анальгетики Кальцитонин Местная анестезирующая терапия
Снятие мышечного спазма	Миорелаксанты
Соли кальция в соответствии с возрастными рекомендациями	
Лечебная физкультура Физиотерапия Ношение корсетов	Индивидуальный режим Через 3–4 мес после начала фармакотерапии
Патогенетическая терапия	
Препараты, замедляющие костную резорбцию Кальцитонин БФ Эстрогены Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов Соли кальция	Препараты, стимулирующие костеобразование ПТГ Анаболические стероиды Гормон роста Андрогены Фториды
Препараты многопланового действия Витамин D и его активные метаболиты Стронция ранелат	

ников и эндометрия вместе взятыми. Последствия переломов шейки бедра катастрофические — 20% больных погибают в течение полугода, у половины выживших после перелома бедра снижается качество жизни а треть нуждается в длительном уходе и теряет независимость [2, 4, 5]. Переломы проксимального отдела бедра считаются наиболее затратными, так как, помимо прочего, требуют госпитализации. По данным ВОЗ, именно переломы проксимального отдела бедренной кости ставят ОП на 4-е место среди всех причин инвалидности и смертности. Риск переломов в дальнейнем возрасте, если пациент пережил один остеопоротический перелом. Так, если пациент старше 65 лет перенес перелом позвоночника, риск перелома бедра или верхней части бедра в течение 5 лет соответственно составляют 6,7 и 13,3%, после первого перелома позвонка риск другого перелома возрастает в 4–7 раз [2, 3, 5].

Поздняя диагностика и несвоевременная терапия ОП характерны для 75% женщин и 90% мужчин [3, 6]. Активная профилактика ОП является ключевой задачей. Для ее решения, несомненно, необходимо более широкое информирование о проблеме ОП как врачей различных специальностей, так и населения.

Существуют эффективные программы профилактики и лечения ОП, в которых нефармакологические методы сочетаются с современными противоостеопоротическими препаратами. Ранняя профилактика и лечение ОП позволяют замедлить развитие заболевания, снизить частоту переломов костей и улучшить качество жизни пациента. Снизить риск возникновения переломов можно при профилактике падений,

столь частых у пожилых людей с нарушением зрения, гипоксическими состояниями на фоне атеросклероза, приводящими к нарушениям равновесия, злоупотребляющих снотворными, седативными и психотропными препаратами. Отмена этих препаратов, коррекция зрения, тренировка равновесия, лечение сопутствующих заболеваний позволяют изменить образ жизни пациентов, увеличить физическую активность, снизить частоту падений, приводящих к переломам. Диета с адекватным потреблением кальция, нормализация уровня витамина D, отказ от курения и алкоголя способствуют улучшению состояния костной ткани и замедлению прогрессирования ОП.

Приоритетной задачей является не только своевременная диагностика, но и адекватное лечение ОП и его осложнений — остеопоротических переломов, порой имеющих фатальный характер. Целью лечения ОП является нормализация процессов костного ремоделирования за счет подавления костной резорбции, с одной стороны, и стимуляции костеобразования — с другой. В результате увеличивается или стабилизируется минеральная плотность костной ткани (МПК), что ведет к снижению частоты переломов, уменьшению болевого синдрома, повышению физической активности и — улучшению качества жизни. В арсенал патогенетических средств, применяемых для лечения ОП, входят препараты, замедляющие костную резорбцию (бисфосфонаты — БФ, кальцитонин, эстрогены, модуляторы эстрогенных рецепторов), средства, усиливающие процессы костеобразования (паратиреоидный гормон — ПТГ, андрогены, анаболические стероиды, фториды), а



WIP 2009

Secretariat
Kenes International
1-3 rue du Chantepoulet
PO Box 1726
CH-1211 Geneva 1
Switzerland
Tel: +41 22 908 0488
Fax: +41 22 732 2850
E-mail: pain@kenes.com

www.kenes.com/pain09



Ф а р м а к о т е р а п и я

также препараты витамина D и соли стронция, положительное влияние которых на костную ткань является опосредованным (табл. 1).

БФ идентичны по химической структуре неорганическому пирофосфату — эндогенному регулятору костной минерализации. Подобно эндогенному пирофосфату, БФ способны связывать с высокой аффинностью ионы кальция, благодаря чему они селективно поступают в места активного костного ремоделирования, выступая в роли ингибиторов костной резорбции, опосредованной остеокластами. В структуре боковых цепей БФ имеются два радикала: R1-ОН-группа, увеличивающая физико-химическое связывание БФ с гидроксипатитом, и R2-ОН-группа, определяющая биологическое действие препаратов на костные клетки [1, 4, 7]. Селективное действие БФ на костную ткань связано с их высоким сродством к кристаллам гидроксиапатита кости. Это свойство определяет их способность откладываться в местах образования новой кости. БФ сохраняются в местах нового костеобразования до тех пор, пока не произойдет замена старой кости на новую [5, 8]. Основным фармакологическим эффектом БФ является снижение костного ремоделирования с более выраженным угнетением костной резорбции, чем костеобразования, а также снижение частоты активации ремоделирования. Препараты уменьшают или предупреждают отрицательное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции [9, 10]. Проникая в костную ткань, БФ концентрируются вокруг остеокластов, создавая высокую концентрацию в лакунах резорбции. В исследованиях *in vitro* было показано, что БФ влияют на глубину лакун резорбции, уменьшая ее. БФ широко применяются в терапии ОП и другой патологии костей [9, 11, 12]. Именно благодаря этим свойствам БФ являются наиболее важным классом препаратов, применяемых для лечения состояний, характеризующихся чрезмерной активностью остеокластов, — болезни Педжета, костных метастазов и постменопаузального ОП [13].

Сегодня БФ считаются препаратами первой линии в лечении ОП [14]. В России в настоящее время используются в основном алендронат и ибандронат, эффективность и безопасность которых доказана многочисленными клиническими исследованиями [15–18].

Антирезорбционная активность отдельных препаратов этой группы существенно варьирует, что связано с особенностями их химической структуры (табл. 2). БФ первого поколения — этидронат, клондронат и тилудронат — не содержат атомов азота, метаболизируются остеокластами внутриклеточно до цитотоксичных аналогов аденозинтрифосфата. Блокируя синтез фарнезилдифосфатсинтазы, азотсодержащие БФ снижают образование мевалоната, который необходим для поддержания нормальной цитоархитектоники и жизнедеятельности остеокластов [11, 19]. Последние являются более сильными ингибиторами остеокластической активности и остеолизиса, чем препараты, в структуре которых нет азота [20]. Структур-

Таблица 2. Сравнительная активность БФ

Активность	Препарат
1 ×	Этидронат (ксидифон, дидронель)
10 ×	Клондронат (бонефос, лодронат, остак), тилудронат (скелид)
100 ×	Памидронат (аредиа, аминамакс)
1000 ×	Алендронат (фосамакс, остеотаб)
10000 ×	Ризедронат (актонель), ибандронат (бонвива), золедронат (зомета, акласта)

ные отличия в азотсодержащей цепочке БФ также влияют на эффективность ингибирования костной резорбции.

БФ захватываются остеокластами и нарушают формирование цитоскелета, необходимого для прикрепления остеокласта к костной ткани, а также снижают секрецию лизосомных ферментов. Клеточный механизм действия БФ заключается в прямом ингибировании активности остеокластов, их подвижности, а также блокировании связывания остеокластов с костной тканью [11, 19]. Присутствием атома азота в боковой цепи объясняется особый механизм действия азотсодержащих БФ — способность ингибировать процесс модификации белков в остеокластах, что ведет к апоптозу зрелых клеток и подтверждается появлением специфических изменений в клетке и структуре ядра [21, 22]. Действие азотсодержащих БФ, кроме того, ведет к потере клетками-предшественниками остеокластов способности к дифференцировке и созреванию, что в дальнейшем вызывает уменьшение популяции остеокластов. Однако точный молекулярный механизм действия БФ остается невыясненным.

Остеобласты также являются потенциальными мишенями для БФ, поскольку влияют на функциональную активность остеокластов. Данные *in vitro* свидетельствуют о том, что под влиянием БФ остеобласты снижают секрецию остеокластстимулирующего фактора [5, 23, 24].

Наряду с антирезорбционным действием БФ обладают рядом анаболических эффектов, поскольку блокируют апоптоз остеобластов и остеоцитов и стимулируют образование новой кости [19, 25]. Важно отметить положительное влияние БФ на механическую прочность кости. Длительное применение БФ сопровождается положительными изменениями микроархитектоники кости, увеличением толщины трабекул. Так, гистоморфометрическое исследование костных биоптатов показало, что микроархитектоника кости у женщин, получавших лечение БФ в течение 5–10 лет, соответствует таковой у женщин в пременопаузе [21]. Всасывание препаратов происходит частично в желудке, в основном — в тонком кишечнике [4, 26]. При пероральном приеме БФ всасывается 1–10% препарата, однако от 20 до 50% всосавшегося препарата депонируется в костях. Процесс всасывания снижается при их приеме одновременно с пищей, а также в присутствии солей кальция и железа. Абсорбционный процесс уменьшают и антацидные препараты. В костной ткани они остаются практически в течение всей жизни индивидуума [4, 5, 11]. Количество БФ, оставшихся в костях после 10-летнего применения алендроната в дозе 10 мг/сут, составляет 75 мг на 2 кг минералов. Это небольшое коли-

чество БФ распределяется между трабекулярной и кортикальной костью и не влияет на ее механические свойства.

К числу побочных эффектов БФ при пероральном использовании прежде всего относятся нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (6–30% случаев): тошнота, рвота, диспепсические явления, абдоминальные боли, изъязвления слизистой оболочки пищевода и желудка [10, 27, 28]. Риск побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта повышается при одновременном назначении БФ и нестероидных противовоспалительных препаратов. Редко наблюдаются мышечные и головные боли, кожные аллергические реакции и транзиторное повышение температуры. При внутривенном введении, особенно при несоблюдении правила медленной инфузии раствора, могут наблюдаться повреждения почек. Поскольку препараты этой группы проникают через плаценту и могут отрицательно влиять на плод, их не следует применять во время беременности.

В процессе терапии БФ МПК постепенно возрастает [25, 29, 30]. Первая фаза активизации минерализации вновь сформированного участка кости занимает недели, вторая – несколько лет. Постоянное повышение МПК в ходе терапии БФ в значительной степени обусловлено именно увеличением минерального компонента кости, что ведет к утолщению костных трабекул. Важно, что БФ увеличивают массу и плотность кости в местах повышенной нагрузки – позвоночнике, бедре. Терапия БФ приводит к снижению частоты переломов различной локализации, одновременно уменьшается и частота множественных переломов [10, 26, 28]. Так, применение алендроната приводит к снижению риска переломов позвонков на 47%, множественных переломов позвонков – на 90%, проксимального отдела бедра – на 51–56%, предплечья – на 48%. У 64% пациентов замедляются темпы прогрессирования деформаций позвонков.

В клинической практике БФ эффективно используются для лечения практически всех форм ОП, а также для лечения гиперкальциемии, остеолитических состояний при злокачественных опухолях и метастазировании в кости [9, 19, 31].

Одним из условий эффективного лечения ОП БФ при наличии у больного гипокальциемии является обязательная ее коррекция до начала терапии. Длительная терапия БФ эффективна при дополнительном приеме солей кальция (1–1,5 г/сут) и 500 МЕ витамина D [8, 26, 32].

Терапия ОП, являющегося тяжелым хроническим заболеванием, должна проводиться длительно. В связи с этим нередко на практике возникает проблема приверженности больных лечению, тесным образом связанная с его эффективностью. Летом 2006 г. завершилось международное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование по изучению исходов и снижения частоты переломов у женщин с постменопаузальным ОП, получавших золедроновую кислоту 1 раз в год – HORIZON (The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly). Всего было рандомизировано 7765 пациенток, из которых 3889 составили группу, получавшую золедроновую кислоту, и 3876 – контрольную группу (плацебо).

Рандомизированные в ходе исследования HORIZON пациенты получали 5 мг золедроновой кислоты или плаце-

бо в 150 мл физиологического раствора в течение 15-минутной внутривенной капельной инфузии в начале исследования (день 0), через 12 и 24 мес наблюдения. Дополнительно все пациентки как основной, так и контрольной группы ежедневно принимали препараты кальция (1000–1500 мг) и витамина D (400–1200 МЕ). Наблюдение продолжалось 3 года и включало ежеквартальные телефонные контакты с пациентками и их визиты в клинику на 6, 12, 24 и 36-м месяце после начала лечения. Первичные конечные точки исследования – определение частоты новых компрессионных переломов позвоночника у пациенток, не получавших ранее терапии по поводу ОП, и переломов бедренной кости у всех женщин. Вторичными конечными точками исследования были любые внеverteбральные переломы, клинически значимые переломы позвоночника и других костей. Другими вторичными конечными точками исследования явились определение изменений МПК бедренной кости, шейки бедра и поясничного отдела позвоночника, а также изменения маркеров костной резорбции (сывороточный С-концевой пептид коллагена 1-го типа) и формирования костной ткани (щелочная фосфатаза и N-терминальный пропептид коллагена 1-го типа).

Анализ результатов исследования показал, что в группе, получавшей золедроновую кислоту, за 3 года наблюдения снизился риск компрессионных переломов позвоночника на 70% по сравнению с таковым в контроле (3,3% против 10,9%, $p < 0,05$), а также риск переломов бедра на 41% (1,4% против 2,5%, $p < 0,05$). Риск внеverteбральных переломов, клинически значимых переломов позвоночника и других костей снизился соответственно на 25, 77 и 33% ($p < 0,001$ для всех сравниваемых параметров). Лечение золедроновой кислотой сопровождалось также и значительным улучшением показателей МПК и костного метаболизма [33]. Не выявлено достоверной разницы в частоте нежелательных побочных явлений между группами сравнения, в том числе и осложнений со стороны почек. Золедроновая кислота в дозировке 4 мг около 10 лет применяется для лечения костных метастазов солидных опухолей при множественной миеломе, а также гиперкальциемии в онкологии [34].

В августе 2007 г. золедроновая кислота была одобрена FDA в США как средство для лечения постменопаузального ОП в дозе 5 мг, вводимой однократно в год в виде готового раствора внутривенно капельно. В России препарат зарегистрирован под названием **акласта** в конце 2006 г.

Параллельно исследованию HORIZON было проведено еще несколько исследований, убедительно показавших, что акласта превосходит по эффективности пероральные БФ, прежде всего алендронат (фосамакс). При этом подавляющее большинство пациентов (79,2% против 7,2%) при анкетировании отдали предпочтение однократному (1 раз в год) введению золедроновой кислоты по сравнению с ежедневным приемом алендроната для длительного применения [35, 36].

Среди побочных эффектов, наиболее часто возникающих на фоне применения акласты, следует отметить в первую очередь повышение температуры тела и гриппоподобные состояния, легко купирующиеся жаропонижающими и противовоспалительными средствами. Эти явления возникали в первые 3 дня только после первой инфузии у больных, не получавших ранее терапии БФ.

Ф а р м а к о т е р а п и я

К нежелательным явлениям относят также проходящие боли в костях и мышцах, головную боль.

В рамках другого исследования (HORIZON RFT), посвященного вторичной профилактике новых переломов у пациентов с уже имеющимися переломом проксимального отдела бедренной кости, было продемонстрировано снижение летальности от каких-либо причин на 28% у пациентов, получавших золедроновую кислоту, по сравнению с плацебо [37].

В заключение хотелось бы отметить, что постменопаузальный ОП является основной причиной перело-

мов, особенно часто шейки бедра, у женщин пожилого возраста, что приводит к снижению качества жизни, а нередко и к летальному исходу. Поэтому так важно своевременное назначение превентивной терапии, которая должна быть постоянной. Учитывая низкую приверженность лечению при приеме пероральных БФ, связанную как с социальными факторами, так и с побочными эффектами, следует признать, что появление акласты — нового БФ, вводимого внутривенно 1 раз в год, — позволит значительно повысить комплаентность и эффективность лечения постменопаузального ОП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Davidson MR. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment. *J Midwifery Womens Health* 2003;48:39–52.
- Heaney R.P. Advances in therapy for osteoporosis. *Clin Med Res* 2003;1(2):93–99.
- Nguyen T.V., Center J.R., Eisman J.A. Osteoporosis: underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust* 2004;180(5):18–22.
- Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: МИА, 2002.
- Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Д. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. М.: Бинном, 2000.
- Amin S., Felson D.P. Osteoporosis in men. *Rheumatic disease clinics of North America* 2001; 27(1): 19–47.
- Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077–82.
- Eastell R. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338(11):736–46.
- Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996;348:1535–41.
- Mashiba T., Turner C.H., Hirano T. et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001; 28(5): 524–31.
- Rodan G., Reszka A., Golub E. et al. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment. *Curr Med Res Opin* 2004;20(8):1291–300.
- Papapoulos S.E. Ibandronate: a potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis. *IJCP* 2003; 57: 417–22.
- Rogers M.J. et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates *Cancer* 2000;88: 2961–8.
- Mellstrom D.D., Sorensen O.H., Goemaere S. et al. Seven Years of Treatment with Risedronate in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75(6):462–8.
- 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). *Curr Med Res Opin* 2005; 21(12):1895–903.
- Recker R.R., Weinstein R.S., Chesnut C.H. et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15(3):231–7.
- Black D., Cummings S., Karpf D. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535–41.
- Delmas P.D., Recker R.R., Chesnut C.H. et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15:792–8.
- Rogers M.J. New insights into molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9:2643–58.
- Pyon E.Y. Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen. *Clin Ther* 2006; 28(4):475–90.
- Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K. et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* 1999;282:1344–52.
- Reginster J., Minne H.W., Sorensen O.H. et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int* 2000;11:83–91.
- Hodsman B., Hanley D.A., Josse R. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19(8):1241–9.
- Hughes D.E., Wright K.R., Uy H.L. et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1478–87.
- Recker R., Ensrud K., Diem S. et al. Normal bone histomorphometry and 3D microarchitecture after 10 years alendronate treatment of postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004(19):45.
- Chesnut III C.H., Skag A., Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19(8): 1241–49.
- Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.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):1189–99.
- Ensrud K.E., Barrett-Connor E.L., Schwartz A. et al. Fracture Intervention Trial Long-Term Extension Research Group. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1259–69.
- Boivin G.Y., Chavassieux P.M., Santora A.C. et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27(5): 687–94.
- Monier-Faugere M.C., Geng Z., Paschalis E.P. et al. Intermittent and continuous administration of the bisphosphonate ibandronate in ovariectomized beagle dogs: effects on bone morphometry and mineral properties. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1768–78.
- Pecherstorfer M., Steinhauer E.U., Rizzoli R. et al. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003; 11(8):539–47.
- 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: 1315–22.
- Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22.
- Body J.J., Lortholary A., Romieu G. et al. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. *J Bone Miner Res* 1999;14:1557–61.
- Omizo M., McClung M., Minkoff J. et al. A single annual infusion is preferred to oral weekly treatment in postmenopausal women with low bone mineral density previously treated with Alendronate. *Abstr. Twenty-eighth annual meeting of ASBMR* 2006;21(1):2313.
- Saag K., Lindsay R., Kriegman A. et al. A single zoledronic acid infusion reduced bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2007; 40(5): 1238–43.
- Lyles K.W., Colon-Emeric K.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799–809.