

Ризедроновая кислота в лечении остеопороза: эффективная и безопасная защита от переломов костей

В настоящее время во всем мире остеопороз стал одной из наиболее важных проблем здравоохранения: каждая третья женщина и каждый восьмой мужчина начиная с 50-летнего возраста страдают этим заболеванием. В то же время остеопороз – одна из ведущих причин инвалидизации и сокращения продолжительности жизни лиц пожилого возраста.

Опасность этого заболевания обусловлена не только его широкой распространенностью, но и тяжестью исходов – переломов костей. Для остеопороза наиболее характерными являются переломы позвонков и шейки бедра, которые обуславливают высокую инвалидизацию и смертность при этом заболевании. Кроме собственно переломов, микроповреждения костной ткани позвонков, накапливающиеся с возрастом, становятся причиной стойких болей в позвоночнике, приводят к появлению деформаций, функциональных нарушений и изменению осанки. Заболевание протекает медленно и скрыто, во многих случаях больные обращаются к врачу уже после развития переломов. А между тем при условии своевременной эффективной терапии остеопороза переломы костей можно предупредить.

Кость представляет собой постоянно обновляющуюся ткань, одной из функций которой в организме является минеральный обмен. На протяжении всей жизни человека его скелет подвергается постоянной регенерации, то есть в нем появляются места разрушения костной ткани, которые затем замещаются вновь образованной костью. У подростков и молодых людей процессы образования кости преобладают над процессами разрушения, поэтому плотность костной ткани увеличивается, но только до определенного предела, так называемого пика костной массы, который достигается обычно в возрасте 20-30 лет. После этого костная масса постепенно начинает снижаться вследствие преобладания процессов разрушения, которые не компенсируются достаточным костеобразованием.

При остеопорозе происходит не только потеря массы костной ткани, но и нарушение ее микроархитектуры, вследствие чего кости становятся хрупкими, и переломы возникают при минимальных травмах или даже без таковых. С возрастом потери костной ткани увеличиваются как у мужчин, так и у женщин. Однако у женщин эти потери значительно ускоряются при наступлении менопаузы, что связано с резким снижением уровня эстрогенов. Поэтому женщины гораздо чаще страдают остеопорозом, чем мужчины.

Остеопороз все чаще называют болезнью современного общества. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), это заболевание занимает четвертое место среди неинфекционных болезней после сердечно-сосудистых патологий, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Исследования, проведенные в Европе, показали, что около

23% женщин в возрасте 50 лет и старше имеют остеопороз [1].

Именно переломы костей, а особенно переломы позвонков и шейки бедра, являются наиболее серьезными осложнениями остеопороза (в 70% случаев) и определяют его социально-экономическую значимость. Ежегодно в мире остеопоротические переломы развиваются у более чем 1 млн человек. У женщин в возрасте старше 50 лет риск остеопоротических переломов сопоставим с таковым рака молочной железы и сердечно-сосудистых заболеваний. К 80-летнему возрасту 70% женщин теряют массу кости, а 60% пациентов этой возрастной группы имеют один или более переломов бедренной кости, позвоночника, дистального отдела предплечья, проксимального отдела плечевой кости или таза. Следует помнить, что наличие перелома в анамнезе значительно увеличивает риск последующих переломов.

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. Наличие перелома позвоночника в анамнезе пациенток с постменопаузальным остеопорозом, по данным Европейского проспективного исследования остеопороза (The European Prospective Osteoporosis Study – EPOS), повышает относительный риск смерти примерно на 60%.

Своевременная профилактика переломов – единственный путь решения проблемы

В настоящее время благодаря применению современных лекарственных препаратов и соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни, рациона питания, физических нагрузок можно эффективно лечить остеопороз и предотвращать развитие переломов.

Согласно американским клиническим руководствам по профилактике и лечению остеопороза, изданным Национальным фондом по проблемам остеопороза (National Osteoporosis Foundation/NOF, 2008), медикаментозное лечение следует назначать женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 50 лет при таких состояниях:

- перелом бедра или позвоночника (клинический или морфометрический);
- Т-критерий шейки бедра или позвоночника <-2,5 после исключения вторичных причин остеопороза;
- остеопения (Т-критерий шейки бедра или позвоночника от -1 до -2,5) и 10-летняя вероятность переломов бедра,

определенная с помощью адаптированного алгоритма ВОЗ, $\geq 3\%$, или 10-летняя вероятность ассоциированных с остеопорозом переломов $\geq 20\%$ [2].

Для профилактики и/или лечения постменопаузального остеопороза в американских руководствах приведены следующие, одобренные на сегодня Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (U.S. Food and Drug Administration – FDA) фармакологические средства:

- бисфосфонаты (алендроновая кислота, алендроновая кислота + витамин D, ибандроновая кислота, ризедроновая кислота и ризедроновая кислота + 500 мг карбоната кальция, золедроновая кислота);
- кальцитонин;
- эстрогены;
- агонист/антагонист эстрогеновых рецепторов (ралоксифен);
- паратиреоидные гормоны.

Препараты, утвержденные FDA для лечения остеопороза, продемонстрировали способность снижать риск переломов у пациентов с остеопоротическими переломами в анамнезе и/или с диагнозом «остеопороз», подтвержденным результатами двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) [2].

Новые европейские рекомендации по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постменопаузе были представлены на конгрессе Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ЕССЕО) в Стамбуле 13-14 марта 2008 г. и одобрены Международным фондом остеопороза (IOF). Алгоритм предполагает лечение пациентов с остеопоротическими переломами в анамнезе без определения минеральной плотности костной ткани (МПКТ); при наличии других факторов риска остеопороза в возрасте 65 лет и старше. Лечение также может быть назначено без предварительного проведения денситометрии.

В новых европейских рекомендациях к лекарственным средствам основной группы для лечения остеопороза отнесены бисфосфонаты, стронция ранелат, ралоксифен и препараты паратиреоидного гормона. В рекомендациях также представлена классификация препаратов по эффективности в уменьшении риска остеопоротических переломов, основанная на фактических данных крупных многоцентровых исследований.

В настоящее время бисфосфонаты считаются препаратами первой линии. Их преимущества заключаются в выборочном действии на костную ткань, наибольшей способности повышать МПКТ среди всех известных на сегодня антирезорбтивных средств и незначительной частоте побочных эффектов, риск которых существенно ниже по сравнению с преимуществами препаратов (P. Jacques et al., 2002, North American Menopause Society, 2002).

Бисфосфонаты – препараты первой линии в лечении остеопороза

Несмотря на то что первые исследования воздействия бисфосфонатов на костную ткань были проведены более 30 лет назад, интерес к возможности их использования в лечении остеопороза усилился в последние 10 лет (J.E. Compston, 1994; G.A. Rodan, H. Fleisch, 1996; H. Fleisch, 1997).

Бисфосфонаты – новый класс лекарственных препаратов, созданных на основе неорганических пирофосфатов и предназначенных для лечения различных заболеваний костной системы и нарушений метаболизма кальция. Их структурное подобие минералу кости – гидроксиапатиту – предопределяет их чрезвычайную стойкость к ферментативному гидролизу и способность адсорбироваться на поверхности гидроксиапатитных кристаллов (H. Fleisch, 2000). Аффинность к гидроксиапатиту предопределяет способность бисфосфонатов откладываться в местах образования новой кости и имеет фундаментальное значение в фармакологическом действии этих препаратов (R.G. Russell et al., 1999).

Бисфосфонаты позволяют проводить патогенетическую терапию остеопороза, поскольку они наиболее выраженно ингибируют костную резорбцию. В настоящее время препараты этой группы считаются наиболее безопасными и эффективными лекарственными средствами для терапии и профилактики остеопороза. В результате фармакотерапии бисфосфонатами можно достичь существенного сокращения потери костной массы, добиться нормализации показателей костного обмена и уменьшения боли в костях, снижения риска возникновения переломов и улучшения качества жизни больных [3-6].

Механизм действия бисфосфонатов можно представить следующим образом:

- физико-химическое связывание с гидроксиапатитом на резорбтивной поверхности;
- прямое действие на остеокласты, приводящее к нарушению их образования, метаболизма и функциональной активности, индукции их апоптоза и, как следствие, подавлению костной резорбции;
- стимуляция образования новой кости.

В настоящее время существуют три поколения бисфосфонатов. К I поколению относятся этидронат, клондронат, тилутронат; ко II поколению – алендронат, памидронат, а к III – ризедронат, ибандронат, золедронат. Действие бисфосфонатов на резорбцию кости и их терапевтическая активность существенно различаются (табл. 1).

Все представители этой группы лекарственных препаратов способны существенно замедлять ремоделирование костной ткани, однако только

Продолжение на стр. 38.

Ризедроновая кислота в лечении остеопороза: эффективная и безопасная защита от переломов костей

Продолжение. Начало на стр. 37.

бисфосфонаты третьего поколения значительно подавляют костную резорбцию. Эти препараты не вызывают нарушений минерализации костной

Эффективность ризедроната в лечении и профилактике остеопороза: результаты клинических исследований

На сегодня накоплено достаточно доказательств того, что ризедронат — препарат выбора для профилактики

Активность	Препарат
×1	Этидронат
×10	Клодронат, тилудронат
×100	Памидронат
×1000	Алендронат
×10000	Ризедронат, ибандронат, золедронат

ткани или избыточного угнетения процессов костного ремоделирования, поэтому представляют собой наиболее эффективные средства для лечения остеопороза.

К бисфосфонатам последнего поколения относится **ризедронат** (3-пиридинил-2-гидроксиэтилидин бисфосфонат) — препарат класса пиридинил-бисфосфонатов, который продемонстрировал влияние на многие факторы, способствующие прочности кости. Ризедронат одобрен FDA для:

- профилактики и лечения постменопаузального остеопороза;
- лечения остеопороза у мужчин;
- терапии остеопороза у мужчин и женщин, принимающих глюкокортикоиды [2].

переломов при остеопорозе у женщин в постменопаузальном периоде. В частности, показательными являются результаты клинического исследования VERT (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy), целью которого была оценка эффективности и безопасности применения ризедроната для профилактики переломов позвонков и других костей у женщин в постменопаузе (S.T. Harris et al., 1999). Данное рандомизированное слепое плацебо контролируемое исследование с продолжительностью наблюдения 3 года проводилось в 110 медицинских центрах Северной Америки. В исследование включались женщины моложе 85 лет (средний возраст 69 лет), более 5 лет в менопаузе, имевшие в анамнезе более 2 переломов позвонков

или 1 вертебральный перелом в сочетании с пониженной МПКТ поясничных позвонков. После распределения по подгруппам в зависимости от числа переломов позвонков в анамнезе женщины принимали ризедронат по 2,5 мг/сут (n=811; эта группа участвовала в исследовании в течение 1 года) или 5 мг/сут (n=813) либо плацебо (n=815). Все участницы также принимали кальций по 1 г/сут, а при исходном уровне 25-гидроксивитамина D в крови <40 нмоль/л — и витамин D (до 500 МЕ/сут).

В работе S.T. Harris и соавт. было показано, что прием ризедроната снижает частоту возникновения новых переломов позвонков уже в течение первого года; через 12 мес риск вертебральных переломов в группе ризедроната снизился на 65% по сравнению с группой плацебо. Через 3 года по сравнению с группой плацебо в группе ризедроната были ниже частота развития переломов позвонков (p=0,003) и других костей (p=0,02): ежедневный прием 5 мг ризедроновой кислоты женщинами с остеопорозом и вертебральными переломами в анамнезе привел к снижению частоты вертебральных переломов на 41%, а невертебральных переломов — на 39% по сравнению с группой контроля [7].

J.T. Harrington и соавт. в 2004 г. представили результаты анализа 4 рандомизированных плацебо контролируемых клинических исследований III фазы, в которых участвовали женщины в постменопаузальном периоде. В качестве критерия включения было наличие у пациенток в анамнезе вертебрального перелома, низкая МПКТ, либо их сочетание. Больные принимали ризедронат 5 мг/сут ежедневно или плацебо на протяжении 1-3 лет; кроме этого, всем пациенткам назначали кальций 1000 мг/сут, а при сниженном уровне 25-гидроксивитамина D — 500 МЕ/сут

Анализ показал, что в течение 1 года частота остеопоротических невертебральных переломов в группе плацебо составила 4,5%, тогда как в группе терапии ризедронатом — 1,2%. Это означает снижение риска переломов с помощью данного препарата на 74% по сравнению с группой плацебо (p=0,001). После 3 лет терапии уровень новых случаев остеопоротических невертебральных переломов был 9,1% в группе плацебо и 4,6% в группе активной терапии (снижение относительного риска — ОР — 59%; p=0,002) [8].

Интересные результаты были получены в исследовании, изучавшем риск переломов у пациенток, которые после 3-летнего приема ризедроната на протяжении 1 года не принимали данный препарат (N.B. Watts et al., 2008). В исследовании определялась как МПКТ, так и риск переломов после 12-месячной отмены препарата. Пациенты, которые на

протяжении 3 лет принимали ризедронат в дозе 5 мг/сут (398 пациенток) или плацебо (361 пациент) прекращали указанную терапию и наблюдались на протяжении 1 года. Было отмечено, что МПКТ позвоночника достоверно снижалась после 1 года, в течение которого препарат был отменен, однако все равно оставалась выше по сравнению с исходными показателями (p<0,001) и плацебо (p<0,001). Подобные результаты получили и для МПКТ шейки бедра и вертебральной бедренной кости. Частота случаев новых морфометрических вертебральных переломов была на 46% ниже в группе, ранее принимавшей ризедронат, по сравнению с лицами, которые на протяжении 3 лет принимали плацебо (ОР 0,54, p=0,009). Таким образом, риск новых вертебральных переломов остается сниженным на протяжении 1 года даже после прекращения терапии ризедронатом [11].

В настоящее время существует недостаточно данных сравнительных исследований об эффективности различных бисфосфонатов в снижении риска переломов костей. В этом плане следует отметить крупномасштабное рандомизированное клиническое исследование сравнения эффективности ризедроната и алендроната REAL (The risedronate and alendronate study) [12]. Это ретроспективное обсервационное исследование включило данные 12 215 женщин в возрасте старше 65 лет, которые принимали ризедронат, и 21 615 пациенток, находившихся на терапии алендронатом. Было показано, что в течение первого года лечения в группе ризедроната количество невертебральных переломов было на 18% меньше, чем в группе алендроната, а частота случаев переломов бедра — на 43% меньше [12] (рис. 2).

Результаты исследования E.S. Siris и соавт. (2008) позволяют значительно расширить область применения ризедроната не только в отношении пациенток с доказанным остеопорозом, но при остеопении (для профилактики остеопороза). В анализ были включены данные 4 рандомизированных контролируемых клинических исследований ризедроната III фазы (BMD Multinational, BMD North America, VERT Multinational and VERT North America), в которых

РИЗЕНДРОС 35 Остановим остеопороз!



- Первый ризедронат на рынке Украины!
- Значительно снижает частоту вертебральных и невертебральных переломов **уже через 6 месяцев лечения**¹⁻²
- Хорошо переносится пациентами, принимающими НПВС или имеющими заболевания желудочно-кишечного тракта²⁻³

* Рекомендованная доза: 35 мг (1 таблетка) в неделю. В упаковке - 4 таблетки.



РИЗЕНДРОС

1. Harrington JT, et al. 2004. Calcif Tissue Int 74:129-135.
2. Harris ST, et al. 1999. JAMA 282:1344-1352.
3. Sorenson QH, et al. Bone 32 (2003). 120-126.

ООО «Санofi-Авентис Украина»
вул. Житомирська, 48-50А, Київ, 01033, Україна
тел. +380 44 354 2 000, факс. +380 44 354 2 001
UA.RIS.09.12.01

ZENTIVA
У складі групи санofi-авентис

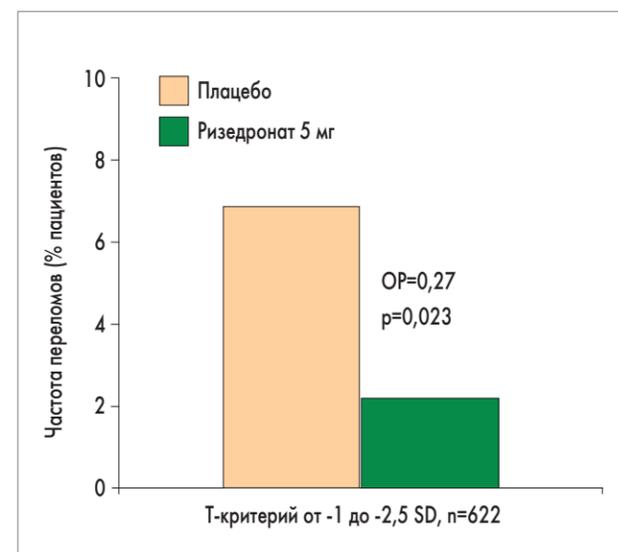


Рис. 1. Снижение риска переломов у женщин постменопаузального возраста с остеопенией (Siris et al., 2008)

принимали участие женщины с остеопенией (Т-критерий от -1 до -2,5) без вертебрального перелома в анамнезе. Пациентки были рандомизированы на 2 группы: терапия ризедронатом в дозе 5 мг ежедневно на протяжении от 1,5 до 3 лет и плацебо. Всего были проанализированы данные 620 пациентов, из них 309 принимали плацебо и 311 – ризедронат. После 3 лет наблюдения были получены поразительные результаты: терапия ризедронатом позволила снизить риск переломов у женщин с остеопенией на 73% по сравнению с плацебо ($p=0,023$). Частота переломов в группе ризедроната составила 2,2%, тогда как в группе сравнения – 6,9% [16]. Результаты этого исследования доказали высокую эффективность, а также сопоставимую с плацебо безопасность ризедроната в терапии пациенток с остеопенией без предшествующего вертебрального перелома (рис. 1).

Залог успеха – быстрота терапевтического действия

Одним из наиболее важных результатов анализа J.T. Harrington и соавт. было доказательство того, что ризедронат способен снижать риск переломов

Ризедронат снижает показатели маркеров ремоделирования кости уже через 1 нед после начала лечения [17], повышает минерализацию кости [18] и поддерживает ее микроструктуру [19], что способствует повышению минеральной плотности костной ткани.

В целом во всех доступных клинических исследованиях по применению ризедроната было показано значительное сокращение количества вертебральных и невертебральных переломов уже через 6 мес приема препарата [7, 8, 20], при использовании алендроната – снижение риска невертебральных переломов через 2 года [14], ибандроната – только через 3 года приема препарата (только относительно вертебральных переломов) [21]. Бесспорно, тот факт, что ризедронат оказывает более быстрый эффект в отношении снижения риска невертебральных переломов и переломов шейки бедра, является очень важным с клинической точки зрения.

Таким образом, ризедронат обладает быстрым терапевтическим действием, что очень важно при выборе оптимального антиостеопоротического препарата, способного защитить пациента от развития переломов в кратчайшие сроки.

Побочное явление	Группа плацебо (%), n=130	Группа ризедроната 5 мг (%), n=135
Любые серьезные побочные события	30	32
Лекарственно-индуцируемые побочные явления	29	34
Прекращение терапии по причине побочного явления	12,3	7,4
Любое нежелательное явление со стороны верхнего отдела ЖКТ	13,8	12,6
– диспепсия	3,1	6,7
– боль в животе	5,4	5,2
– гастрит	2,3	0,7
– эзофагит	0,8	1,5
– язва желудка	0,8	0

в чрезвычайно короткие сроки: уже через 6 мес терапии было отмечено 66% снижение риска невертебральных переломов по сравнению с контролем ($p=0,048$) [8]. В других клинических исследованиях, в которых определялась эффективность антирезорбтивных препаратов, ни один из них не продемонстрировал такого быстрого наступления эффекта. Так, в исследовании Fracture Intervention Trial Research (D.M. Black et al., 2000) было показано, что выраженное снижение риска невертебральных переломов при приеме алендроната происходит не ранее чем через 2 года.

Доказанная безопасность ризедроната

Особый интерес вызывает также переносимость ризедроната со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поскольку часто пациенты с остеопорозом одновременно вынуждены принимать препараты, влияющие на слизистую оболочку ЖКТ. Исследования показали, что ризедронат безопасен при применении одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами, аспирином, H_2 -антигистаминными препаратами и ингибиторами протонной помпы и хорошо переносится пациентами, имеющими заболевания ЖКТ [7, 9].

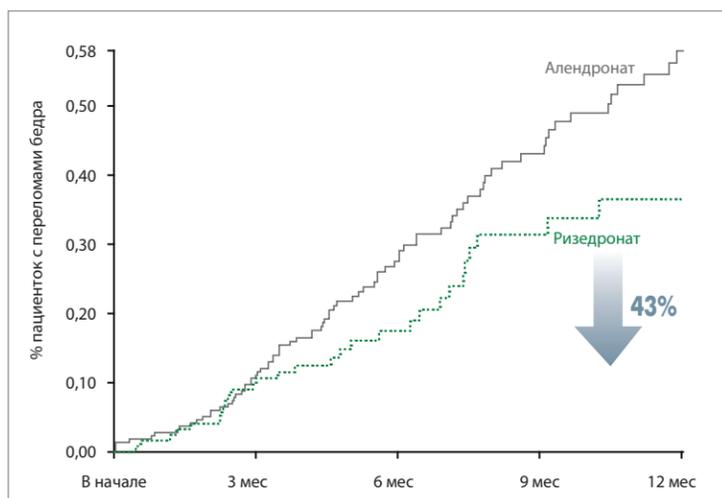


Рис. 2. Частота развития переломов бедра у пациенток, получавших алендронат и ризедронат, на протяжении 1-го года терапии

Результаты вышеописанного исследования VERT показали, что наряду с высокой эффективностью ризедронат обладает хорошей переносимостью. При оценке безопасности препарата частота побочных эффектов оказалась одинаковой в основной и контрольной группах, несмотря на то что

в исследование включали женщин с уже имеющимися признаками нарушения функции ЖКТ [7].

В нескольких исследованиях оценивалась безопасность и переносимость длительной терапии ризедронатом [9, 10]. В частности, безопасность 5-летнего приема ризедроната подтверждена плацебо контролируемым исследованием (O.H. Sorensen, 2003) [9], в котором было показано, что частота случаев всех побочных явлений со стороны верхнего отдела ЖКТ сопоставима с таковой в группе плацебо (табл. 2). На основании 7-летнего опыта применения ризедроната, оцениваемого в другом клиническом исследовании, был сделан вывод, что долгосрочное лечение этим препаратом является безопасным и не сопровождается повышенным риском переломов или других побочных эффектов при приеме его в дозировках, принятых для лечения остеопороза [10].

Результаты данных исследований свидетельствуют о том, что ризедронат целесообразно и необходимо назначать как для лечения остеопороза у пациентов с наличием перелома костей в анамнезе, так и для профилактики первичных переломов у пациенток с остеопенией. Ризедронат – единственный пероральный бисфосфонат, снижающий риск переломов во всех ключевых локализациях уже через 6 месяцев приема. Более того риск новых вертебральных переломов остается сниженным на протяжении 1 года даже после прекращения терапии ризедронатом.

Высокоэффективная и безопасная терапия ризедронатом теперь доступна и в Украине

Всего несколько лет назад компания «Зентива» (Чехия) зарегистрировала в Украине препарат Ризендрос® – единственный ризедронат на рынке нашей страны. В одной таблетке препарата (35 мг) содержится 32,5 мг ризедроновой кислоты. Рекомендуемая доза Ризендроса составляет 35 мг (1 таблетка) в неделю.

Пациентам, принимающим данный препарат, необходимо помнить о том, что:

- препарат следует принимать утром, запивая стаканом воды, за 30 мин до первого приема пищи;
- таблетку не следует разжевывать или рассасывать;
- не следует принимать положение лежа, по крайней мере, на протяжении 30 мин после приема препарата;
- препарат не рекомендуется принимать на ночь или утром до подъема с кровати.

В ходе клинических исследований не было выявлено каких-либо различий в эффективности или безопасности ризедроновой кислоты в зависимости от возраста пациента, поэтому коррекции дозы препарата у больных пожилого возраста не требуется. Нет также особых указаний относительно различий в дозировке препарата у лиц с почечной недостаточностью легкой или средней степени.

Благодаря появлению на рынке нашей страны препарата Ризендрос® – бисфосфоната последнего поколения – появилась уникальная возможность быстро и эффективно защитить пациентов от перелома костей – наиболее частого и серьезного осложнения такого широко распространенного заболевания, как остеопороз.

Ризендрос® («Зентива»):

- Первый и единственный доступный препарат на основе ризедроновой кислоты на рынке Украины на сегодняшний день [22].
- Единственный пероральный бисфосфонат, снижающий риск переломов во всех ключевых локализациях [15, 23–25].
- Значительно снижает частоту вертебральных и невертебральных переломов уже через 6 мес терапии [7, 8, 20].
- Переносимость препарата со стороны ЖКТ сравнима с эффектом плацебо, что позволяет использовать Ризендрос® даже у пациентов с заболеваниями ЖКТ и у лиц, принимающих НПВП [7, 9].

Литература

1. Силман А. Европейское исследование остеопороза позвоночника / Тезисы лекций и докладов I Российского симпозиума по остеопорозу. – М., 1995. – С. 56–58.
2. NOF Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. – 2008. www.nof.org
3. Беневоленская Л.И. Остеопороз: эпидемиология, диагностика. Кальцитонин в лечении остеопороза: Метод. рекоменд. для врачей. – М., 1997. – С. 3–32.
4. Насонов Е.Л. Вторичный остеопороз: патогенез и клиническое значение при воспалительных заболеваниях суставов // Остеопороз и остеопатия. – 1998. – № 1. – С. 18–22.
5. Родионова С.С., Рожинская Л.Я., Марова Е.И. Остеопороз: патогенез, диагностика и лечение // Региональная организация врачей и ученых по изучению проблем, связанных с остеопорозом. – М., 1997. – С. 11–17, 29–43.
6. Шварц Г.Я. Фармакотерапия постменопаузального остеопороза // Клиническая фармакология и терапия. – 1996. – № 1. – С. 70–75.
7. 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: 1344–1352.
8. Harrington J.T., Ste-Marie L.G., Brandt M.L. et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 74: 129–135.
9. Sorensen O.H., Crawford G.M., Mulder H. et al. Long-term efficacy of risedronate: A 5-year placebo-controlled clinical experience. Bone 2003; 32: 120–126.
10. 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: 462–468.
11. Watts N.B., Chines A., Olszynski W.P. et al. Fracture risk remain reduced one year after discontinuation of risedronate. Osteoporos Int 2008; 19: 365–372.
12. Silverman S.L., Watts N.B., Delmas P.D. et al. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: The risedronate and alendronate (REAL) cohort study. Osteoporos Int 2007; 18: 25–34.
13. Heaney R.P., Zizic T.M., Fogelman I. et al. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. Osteoporos Int 2002; 13: 501–505.
14. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4118–4124.
15. SPC Bonviva® 150 mg.
16. Siris E.S., Simon J.A., Barton I.P. et al. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. Osteoporos Int 2008; 19: 681–686.
17. Lindsay R., Boonen S., Burgio D. et al. Significant reduction of bone resorption with risedronate treatment in as soon as one week. J Bone Miner Res 2004; 19 (Suppl. 1): SU434.
18. Borah B., Ritman E.L., Dufresne T.E. et al. Sustained effect of risedronate on trabecular architecture and mineralization over 5 years of treatment: triple biopsy studies by micro-CT. European Symposium on Calcified Tissues. 2004. Nice, France, June 5–9.
19. Dufresne T.E., Chmielewski P.A., Manhart M.D. et al. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. Calcif Tissue Int 2003; 73: 423–432.
20. Watts N.B., Adami S., Chesnut C.H. Risedronate reduces the risk of clinical vertebral fractures in just 6 months (abstract). J Bone Miner Res 2001; 16 (Suppl. 1): S407.
21. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D. et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med 2001; 344: 333–340.
22. CMD data Ukraine.
23. SPC Fosamax.
24. SPC Bonviva injections.
25. SPC Bonviva tablets.

Підготувала **Ольга Татаренко**

