

- arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort. *Brit J Rheumatol* 1996;35:1106—15.
22. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290—7.
23. Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43:2751—61.
24. Wolfe F. The determination and measurement of functional disability in rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2002;4(Suppl. 2):S11—5.
25. Fuchs H.A., Callahan L.F., Kaye J.J. et al. Radiographic and joint count findings of the hand in rheumatoid arthritis: Related and unrelated findings. *Arthr Rheum* 1988;31:44—51.
26. Eberhardt K.B., Truedsson L., Petersson H. et al. Disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis: relation to IgG, IgA, and IgM rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 1990;49:906—9.
27. Pincus T., Brooks R.H., Callahan L.F. Joint count tenderness and swelling scores are improved over 5 years in patients with rheumatoid arthritis, while scores for joint deformity and limited motion, as well as for radiographic and functional status, show disease progression. *Scand J Rheumatol* 1994;98(Suppl.):40.
28. Gordon P., West J., Jones H. et al. A 10 year prospective followup of patients with rheumatoid arthritis 1986—96. *J Rheumatol* 2001;28:2409—15.
29. Skoumal M., Wottawa A. Long-term observation study of Austrian patients with rheumatoid arthritis. *Acta Medica Austriaca* 2002;29:52—6.
30. Каратеев Д.Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. *Науч-практич ревматол* 2004;1:8—14.
31. Mulherin D., Fitzgerald O., Bresnihan B. Clinical improvement and radiological deterioration in rheumatoid arthritis: evidence that the pathogenesis of synovial inflammation and articular erosion may differ. *Brit J Rheumatol* 1996;35:1263—8.
32. Molenaar E.T., Voskuyl A.E., Dinant H.J. et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthr Rheum* 2004;50:36—42.
33. Brown A.K., Quinn M.A., Karim Z. et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthr Rheum* 2006;54:3761—73.
34. Brown A.K., Conaghan P.G., Karim Z. et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008;58:2958—67.
35. Нестеров А.И., Крикунов В.П., Тупикин Г.В. и др. Характеристика основных клинико-патогенетических вариантов инфекционного неспецифического (ревматоидного) полиартрита. *Вопр ревматизма* 1977;1:3—6.
36. Астапенко М.Г. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989;253—311.
37. Дормидонтов Е.Н., Коршунов Н.И., Фризен Б.Н. Ревматоидный артрит. М.: Медицина, 1981;176 с.
39. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Диатроптов М.Е., Насонов Е.Л. Подходы к прогнозированию терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2009;3(прил. 1):3—17.
38. Graudal N. The natural history and prognosis of rheumatoid arthritis: association of radiographic outcome with process variables, joint motion and immune proteins. *Scand J Rheumatol* 2004;118(Suppl.):1—38.
40. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е. и др. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. *Тер арх* 2004;12:64—8.
41. Демидова Н.В. Взаимосвязь иммуногенетических и иммунологических маркеров и их влияние на активность заболевания и рентгенологическое прогрессирование у больных ранним ревматоидным артритом. *Науч-практич ревматол* 2009;3:12—7.
42. Vastesaeger N., Xu S., Aletaha D. et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:1114—21.

Влияние ибандроната на риски вертебральных и невертебральных переломов при постменопаузальном остеопорозе (обзор клинических исследований)

Е.Г. Зоткин

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Представлены данные большого количества клинических исследований, отвечающих принципам доказательной медицины, посвященных оценке эффективности ибандроната при постменопаузальном остеопорозе (ОП). Показано, что применение зарегистрированных форм препарата (для перорального приема 150 мг ежедневно и внутривенного введения 3 мг ежеквартально) приводит к снижению риска как вертебральных, так и невертебральных переломов, в том числе переломов проксимального отдела бедренной кости. Подчеркнуто, что одним из важных условий эффективного лечения ОП является адекватная приверженность пациентов антиостеопоротической терапии для достижения приемлемой годовой кумулятивной дозы.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, ибандронат.

Контакты: Евгений Германович Зоткин ezotkin@mail.ru

EFFECT OF IBANDRONATE ON RISKS FOR VERTEBRAL AND NONVERTEBRAL FRACTURES IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS (A REVIEW OF CLINICAL TRIALS)**E.G. Zotkin***Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Federal Agency for Health Care and Social Development*

The paper presents data of a large number of clinical trials meeting the principles of evidence-based medicines, which have dealt with the evaluation of the efficacy of ibandronate in postmenopausal osteoporosis (OP). The administration of its registered formulations (150 mg weekly oral and 3 mg quarterly intravenous) is shown to reduce the risk of both vertebral and nonvertebral fractures, including proximal femoral fractures. It is emphasized that adequate patient adherence to antiosteoporotic therapy to achieve an acceptable annual cumulative dose is one of the most important goals of effective therapy for OP.

Key words: *postmenopausal osteoporosis, ibandronate.*

Contact: *Evgeni Germanovich Zotkin ezotkin@mail.ru*

Остеопороз (ОП) по праву входит в число социально значимых заболеваний, поскольку его распространенность среди населения пожилого и старческого возраста крайне высока, осложнения в виде малотравматичных переломов приводят к снижению качества жизни и даже повышают риск смерти, а затраты на диагностику, консервативное и оперативное лечение и реабилитацию пациентов исчисляются миллиардами долларов. Постарение населения, которое приобрело глобальный характер, закономерно обуславливает рост заболеваемости ОП. Драматичность последствий ОП заключается в том, что более 40% женщин в возрасте старше 50 лет в своей последующей жизни будут иметь хотя бы один остеопоротический перелом [1], смертность при переломе бедренной кости достигает 17–30% в течение первого года после его возникновения [2], при этом большая часть больных утрачивают способность к самообслуживанию и становятся «узниками» квартиры.

Принятие и реализация на различных уровнях организационных решений, основанных на научных исследованиях, позволят осуществлять раннюю диагностику и лечение пациентов, направленные на предотвращение развития остеопоротических переломов.

Диагностика ОП основывается на оценке значения факторов риска ОП и переломов (наличие предшествующих малотравматичных переломов у самого пациента, переломов у прямых родственников пожилого возраста; прием глюкокортикоидов – ГК; сопутствующие заболевания и др.), количественных методах определения костной массы (простая рентгенография, морфометрия позвоночника, костная рентгеновская денситометрия). При этом следует особо подчеркнуть, что потеря костной массы протекает без клинических симптомов.

Лечение, направленное на снижение вероятности развития переломов, должно носить комплексный характер, при этом лекарственная терапия ОП занимает центральное место. Задачей любого врача, установившего диагноз данного заболевания, является раннее назначение эффективных антиостеопоротических препаратов. При выборе лекарственного средства могут возникнуть трудности, обусловленные рядом обстоятельств. Во-первых, уже сейчас в России зарегистрированы такие препараты для профилактики и лечения ОП, как комбинированные препараты кальция и витамина D, активные метаболиты витамина D, эстрогены и эстрогены/прогестагены в каче-

стве заместительной гормональной терапии у женщин в менопаузе, целый класс бисфосфонатов (алендронат, ибандронат, ризедронат, золедронат), стронция ранелат, кальцитонин лососа. В США и Европе давно применяются селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (ралоксифен), а также паратиреоидный гормон (терипаратид). Во-вторых, сила «антипереломного» эффекта, а также преимущественная область воздействия препарата, т.е. какие переломы он способен предотвращать в большей степени, могут различаться. В-третьих, помимо эффективности, необходимо учитывать профиль переносимости и особенности нежелательных побочных явлений препарата, который планируется назначить на длительное время. Так, например, при приеме пероральных бисфосфонатов у пациентов чаще развивается эзофагит или симптомы гастропатии, а пациентам с высоким риском развития тромбозов стронция ранелат следует назначать с осторожностью. Препараты кальция у людей пожилого возраста часто вызывают запор.

Для решения возникающих вопросов целесообразно обращаться к клиническим исследованиям, которые отвечают принципам доказательной медицины. Известно, что разрешение на клиническое применение того или иного препарата осуществляется регистрирующими органами (Food and Drug Administration – FDA – в США и Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP – в ЕС) на основе проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [3].

При проведении РКИ используются стандартизованные методы отбора пациентов и строго определяются конечные точки исследования. Дизайн любого РКИ определяется с учетом минимизации предвзятости со стороны спонсора, мониторинговой компании и участников исследования для того, чтобы доказать, что изменения в клинической картине заболевания и достигнутые результаты лечения связаны с применением самого метода лечения или лекарственного средства. Обычно формируется однородная по демографическим и клиническим данным популяция пациентов, которая распределяется случайным образом на группы (основную, или группу вмешательства, и контрольную). Основным условием участия пациентов в исследовании является высокая приверженность терапии. Несмотря на то что РКИ считается «золотым стандартом» среди методов доказательности в медицине, клиническое значение данных ограничивается строгим отбором участ-

ников исследования, находящихся в жестко контролируемой конструкции дизайна. Так, пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как заболевания щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, ревматоидный артрит, железодефицитная анемия в активной стадии или обострении, не включают в РКИ [4, 5]. Предполагается, что пациент накануне включения в РКИ не принимает другие антиостеопоротические препараты. Наиболее частыми причинами отказа в участии в РКИ являются наличие сопутствующих болезней (60%), прием препаратов по поводу конкурирующих заболеваний (60%), тяжесть основного или сопутствующего заболевания (19%) и возраст (36%) [6].

Так называемый «post hoc» (постфактум), или вторичный, анализ РКИ может быть использован для определения изменений, которые наблюдались в особых субпопуляциях, или для оценки других (альтернативных) результатов лечения. Однако при проведении подобного анализа обычно статистическая мощность исследования снижается вследствие меньшего размера выборки и/или других итоговых показателей, которые первоначально были включены в протокол исследования.

Долгосрочная эффективность лечения может оцениваться, когда продлевают ранее проведенное РКИ, причем отбор пациентов может быть осуществлен как сразу после окончания исследования, так и через некоторое время (после перерыва в приеме исследуемого препарата). Критерии включения в исследование пациентов, как правило, не меняются, т.е. наблюдаемая популяция остается прежней. Однако в продленное исследование зачастую включают пациентов, которые достигли лучших результатов лечения и у которых переносимость препарата была хорошей по сравнению с первоначальным РКИ.

С целью обнаружения более редко встречающихся эффектов или подтверждения имеющихся результатов лечения, когда требуется большая выборка пациентов, например для доказательства снижения риска всех клинических переломов при применении антиостеопоротических препаратов, может применяться метаанализ ранее проведенных РКИ.

Метаанализ также помогает оценивать конкретные эффекты в подгруппах пациентов. Хотя объединение данных разных РКИ, имеющих сходный дизайн, способствует увеличению выборки и может обеспечить более широкий и разнообразный материал для анализа, различия в критериях отбора пациентов, лечении и последующем наблюдении за конечными точками несколько снижают достоверность получаемых результатов.

Дополнительная информация о воздействии лечения на ряд клинических параметров в реальной клинической практике может быть получена в ходе наблюдательных исследований, в основу которых положены крупные национальные или международные базы данных, используемые в Европе и США. Обычно в подобных исследованиях оцениваются результаты лечения, приверженность и переносимость [7, 8]. Высокий уровень приверженности лечению, демонстрирующийся в оригинальных РКИ, часто не воспроизводится в повседневной работе, что, безусловно, сказывается на общей эффективности. Данные о большой когорте пациентов, сформированной не на основе жестких критериев отбора (включения/исключения)

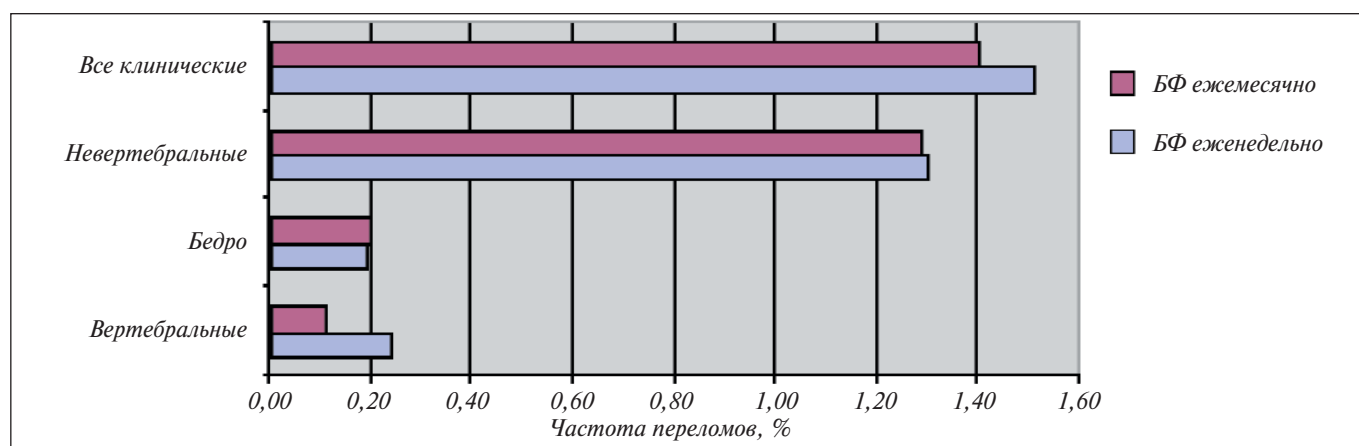
в исследование, могут представлять большой интерес. Выводы, сделанные из этих исследований, однако, имеют существенные ограничения, в том числе из-за возможных погрешностей в отборе пациентов, отсутствия рандомизации и из-за некоторых параметров пациентов. Четкое статистическое планирование, определение первичных и вторичных конечных точек и выбор анализа чувствительности для учета ряда сопутствующих факторов позволяют уменьшить возможность смещения результатов исследования и повысить их надежность.

В данной статье рассмотрены имеющиеся доказательства эффективности одного из бисфосфонатов — ибандроната — в лечении постменопаузального ОП на основе результатов опубликованных РКИ.

В 2004 г. были представлены результаты рандомизированного двойного слепого 3-летнего многоцентрового (73 центра) исследования BONE (The iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe), которое продемонстрировало, что ибандронат в дозе 2,5 мг в день или 20 мг через день в течение 24 дней каждые 3 мес способен снижать риск вертебральных переломов на 62 и 50% соответственно ($p=0,006$) по сравнению с плацебо [9]. В исследование были включены 2946 женщин в постменопаузе, имевших от 1 до 4 компрессионных переломов, при условии что минеральная плотность костной ткани (МПК) была $-2,0$ SD по Т-критерию. Вместе с тем в данном исследовании не удалось показать снижение риска невертебральных переломов. Однако в подгруппе пациентов с высоким риском переломов, у которых МПК шейки бедра была $<-3,0$ SD по Т-критерию, ибандронат достоверно снижал риск невертебральных переломов, включая перелом проксимального отдела бедренной кости, на 69% ($p=0,012$) [10].

С целью улучшения приверженности лечению было решено расширить интермиттирующий режим. Было проведено клиническое исследование MOBILE (The Monthly Oral iBandronate In LadiEs), в котором пациентки получали 100 и 150 мг ибандроната 1 раз в месяц внутрь. Следует отметить, что в данном исследовании годовая кумулятивная доза (ГКД) была увеличена в 1,5–2 раза по сравнению с ежедневным приемом 2,5 мг. Оценка результатов исследования проводилась на основании суррогатного маркера эффективности — МПК. На протяжении 2 лет отмечалось статистически значимое повышение МПК в поясничном отделе позвоночника ($p<0,001$), общем показателе бедра ($p<0,05$), шейке бедра ($p<0,05$) и вертеле ($p<0,05$) [11]. Аналогичные результаты были получены в исследовании DIVA (Dosing IntraVenous Administration), в котором пациентки ($n=1395$) получали ибандронат внутривенно в дозе 2 мг каждые 2 мес или 3 мг ежеквартально [12]. Контрольную группу составили больные, которые получали 2,5 мг ибандроната в день, а не плацебо. Через 1 год лечения в 3 группах пациенток отмечено повышение МПК в поясничном отделе позвоночника в среднем на 5,1; 4,8 и 3,8% соответственно.

На основании полученных в ходе многочисленных клинических исследований результатов оценки эффективности ибандроната при различных способах применения (внутрь и внутривенно), а также в различных дозах и режимах было высказано предположение, что прием бисфосфонатов реже чем 1 раз в неделю требует использова-



Частота переломов у пациентов, получавших бисфосфонаты еженедельно и ежемесячно

ния более высоких доз. Это послужило поводом для расчета ГКД, которая для ибандроната может быть определена с учетом биодоступности препарата при его назначении внутрь (0,6%) или при внутривенном введении (100%). ГКД рассчитывалась путем умножения однократной дозы на количество доз, принимаемых в течение года. Например, ГКД при пероральном приеме 150 мг ибандроната ежемесячно составляет $150 \cdot 12 \cdot 0,006 = 10,8$ мг, а при ежедневном приеме — $2,5 \cdot 365 \cdot 0,006 = 5,5$ мг.

Принятая концепция ГКД послужила основанием для проведения метаанализа клинических исследований ибандроната, в которых оценивались риски всех внепозвоночных переломов 2 независимыми группами под руководством А. Cranney и S.T. Harris. Частота переломов через 2 года определялась с помощью анализа «время до наступления события» методом Kaplan–Meier, а терапевтический эффект (относительный риск) — на основании Сох-регрессионной модели.

В метаанализ, проведенный А. Cranney, было включено 2 схожих по дизайну и критериям включения исследования — MOBILE и DIVA. В результате было показано, что применение высоких доз ибандроната, соответствующих ГКД 12 мг (3 мг внутривенно ежеквартально или 2 мг внутривенно каждые 2 мес) или 10,8 мг и более (150 мг внутрь ежемесячно), приводило к достоверному снижению риска внепозвоночных переломов через 2 года на 38% по сравнению с используемой ГКД 5,5 мг. Соответственно, увеличивалось время до возникновения нового внепозвоночного перелома [4].

S.T. Harris и соавт. включили в метаанализ четыре клинических исследования (BONE, MOBILE, DIVA, IV fracture prevention study). Через 2 года в группе, получавшей высокие дозы ибандроната (ГКД $\geq 10,8$ мг), отмечено статистически значимое снижение риска всех клинических переломов на 28,8%, всех внепозвоночных переломов на 29,9% и основных внепозвоночных переломов (ключицы, плеча, запястья, таза, бедра и голени) на 34,4% по сравнению с группой плацебо [5].

Таким образом, применение ибандроната в дозе 150 мг внутрь ежемесячно и 3 мг внутривенно ежеквартально (зарегистрированные лекарственные формы) способствует снижению риска как позвоночных, так и внепозвоночных переломов, что является главной целью лечения постменопаузального ОП.

Внимания практикующих врачей также заслуживает ретроспективное когортное исследование VIBE (The eValuation of IBandronate Efficacy), целью которого было сравнение результатов лечения между группами, получавшими ибандронат внутрь в дозе 150 мг ежемесячно и любой другой бисфосфонат (алендронат или ризедронат) 1 раз в неделю в зарегистрированной дозе 70 и 35 мг соответственно [13]. Эффективность лечения оценивалась по частоте новых развившихся переломов в течение 12 мес после начала терапии каким-либо из указанных бисфосфонатов. В первичный анализ было включено 7345 пациентов старше 45 лет, получавших ибандронат, и 56 837 пациентов, принимавших алендронат или ризедронат с минимальным периодом приверженности 90 дней и более и не имевших метаболических заболеваний скелета (болезни Педжета) и злокачественных новообразований. Основой для формирования групп явились базы данных пациентов в США, в которых учитываются все выписанные рецепты на препараты, подлежащие учету. Главный вывод исследования VIBE можно сформулировать следующим образом: по частоте возникновения переломов бедра и всех неverteбральных переломов обе группы пациентов не различались (см. рисунок). Вместе с тем риск вертебральных переломов у пациентов, получавших ибандронат, был достоверно ниже, чем у пациентов, получавших алендронат/ризедронат еженедельно (см. таблицу). Таким образом, применение ибандроната в дозе 150 мг ежемесячно и алендроната/ризедроната еженедельно в повседневной практике у пациентов с ОП дает схожий клинический эффект.

S.L. Silverman и соавт. провели субанализ VIBE, включив в исследование пациентов старше 65 лет с высоким риском переломов. Были сформированы 2 группы, одна из которых получала ибандронат ежемесячно ($n=1811$), другая — алендронат/ризедронат еженедельно ($n=14\,648$). Оказалось, что если по частоте возникновения переломов бедра и всех неverteбральных переломов группы оказались сопоставимы (как и при проведении первичного анализа), то относительная частота вертебральных переломов у пациентов, получавших ибандронат, была достоверно ниже по сравнению с другими пероральными бисфосфонатами (ОР=0,28; $p=0,03$).

Сильные стороны исследования VIBE заключаются в том, что анализируются данные пациентов с учетом разно-

О Б З О Р Ы

Относительный риск (ОР) переломов в группах пациентов, получавших ибандронат ежемесячно и бисфосфонаты еженедельно

Тип перелома	ОР (нескорректированный)	ОР (95% ДИ)	p
Ибандронат ежемесячно (n=7345) по сравнению с алендронатом еженедельно (n=35 865)			
Вертебральный	0,44	0,34 (0,16–0,71)	0,004
Бедра	1,05	1,00 (0,57–1,77)	0,999
Невертебральный	0,97	0,88 (0,70–1,1)	0,255
Любой клинический	0,90	0,80 (0,65–1,00)	0,045
Ибандронат ежемесячно (n=7345) по сравнению с ризедронатом еженедельно (n=20 972)			
Вертебральный	0,46	0,39 (0,18–0,82)	0,014
Бедра	1,11	1,19 (0,65–2,18)	0,570
Невертебральный	0,98	0,91 (0,72–1,15)	0,418
Любой клинический	0,92	0,85 (0,68–1,06)	0,143

образа сопутствующих заболеваний и применяемой дополнительной лекарственной терапии, клинических вариантов ОП (с предшествующими переломами и без них), а также возраста, что в большей степени отражает истинное положение в реальной клинической практике, чем РКИ. В подобные наблюдательные ретроспективные или проспективные исследования включаются десятки тысяч пациентов, что невозможно сделать при проведении РКИ. Однако следует учитывать и ограничения больших когортных исследований, связанные с отсутствием рандомизации, строгого контроля за правильностью приема исследуемых препаратов, наличием множества факторов, способствующих смещению результатов.

Таким образом, учитывая данные большого количества клинических исследований, отвечающих принципам доказательной медицины и посвященных оценке эффективности ибандроната при постменопаузальном ОП, можно сделать вывод о том, что применение зарегистрированных форм препарата (для перорального приема 150 мг еженедельно и внутривенного введения 3 мг ежеквартально) приводит к снижению риска как вертебральных, так и невертебральных переломов, включая перелом проксимального отдела бедренной кости. Важным условием эффективного лечения ОП является адекватная приверженность пациентов антиостеопоротической терапии для достижения приемлемой годовой кумулятивной дозы.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Reginster J.Y., Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. Bone 2006;38(Suppl. 1):S4–9.
2. Morales-Torres J., Gutierrez-Urena S. Osteoporosis committee of Pan-American league of associations for rheumatology. The burden of osteoporosis in Latin America. Osteoporosis Int 2004;15:625–32.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Evaluation of new Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis. CPMP/EWP/552/95 Rev. 2. London: European Medicines Agency, 2005.
4. Cranney A., Wells G., Adachi R. Non-vertebral fracture reduction with high-versus low-dose ibandronate: a meta-analysis of individual patient data. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl. II):681.
5. Harris S.T., Blumentals W.A., Miller P.D. Ibandronate and the risk of nonvertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. Curr Med Res Opin 2008;24:237–45.
6. Dowd R., Recker R.R., Heaney R.P. Study subjects and ordinary patients. Osteoporosis Int 2000;11:533–6.
7. Moher B., Brooks J., Clark M.A. et al. A checklist for retrospective database studies – report of the ISPOR Task Force on Retrospective Databases. Value Health 2003;6:90–7.
8. Vray M., Hamelin B., Jaillon P. et al. The respective roles of controlled clinical trials and cohort monitoring studies in the pre- and postmarketing assessment of drugs. Therapie 2005;60:339–44.
9. Chesnut C.H., Ettinger M.P., Miller P.D. et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. Curr Med Res Opin 2005;21:391–401.
10. Chesnut 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;19:1241–9.
11. Reginster J.Y., Adami S., Lakatos P. et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis 2006;65:654–61.
12. Eisman J.A., Garcia-Hernandez P.A., Ortiz-Luna G. et al. Intermittent intravenous ibandronate injections are an effective treatment option in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from DIVA [abstract P316SA]. Osteoporosis Int 2006;17:S212.
13. Harris S.T., Reginster J.-Y., Harley C. et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly 2 bisphosphonates: The eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. Bone 2009;44:758–65.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компаний ГлаксоСмитКляйн и Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.