

Лечение остеопороза в клинической практике: первый опыт применения российского генерического препарата золедроновой кислоты

Торопцова Н.В., Ефремова А.О., Короткова Т.А., Добровольская О.В.,
Демин Н.В., Феклистов А.Ю., Самаркина Е.Ю., Черкасова М.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — оценить у больных остеопорозом (ОП) влияние генерического препарата золедроновой кислоты на минеральную плотность кости (МПК) и маркеры костного обмена, а также возможные отдаленные неблагоприятные реакции (НР) через 12 мес после введения препарата.

Пациенты и методы. В исследование включено 30 женщин с ОП в постменопаузе (средний возраст 64 ± 8 лет), подписавших информированное согласие на участие в клиническом наблюдении. Пациенткам однократно вводился генерический препарат золедроновой кислоты (5 мг) в виде 15-минутной инфузии. Все пациентки дополнительно принимали кальций и витамин D. Оценивались динамика МПК и маркеров костного обмена, а также безопасность и переносимость препарата. Переломы, которые могли произойти во время наблюдения, должны были регистрироваться как НР.

Результаты и обсуждение. На фоне лечения генериком золедроновой кислоты прирост МПК в поясничном отделе составил 4,9% ($p < 0,0001$), в шейке бедра — 2,7% ($p < 0,01$), а в бедре в целом — 3,0% ($p < 0,0001$). Положительная динамика (прирост МПК $> 2\%$) в позвоночнике выявлена у 26 (86,7%), в проксимальном отделе бедра — у 20 (66,7%) пациенток. Отмечалось уменьшение интенсивности болевого синдрома как в грудном (на 62%; $p = 0,038$), так и в поясничном (на 29%; $p = 0,022$) отделах позвоночника. Через 3 мес после введения препарата выявлено снижение уровня маркеров костного обмена: СТХ — в среднем на 29,7%, а PINP — в среднем на 25,5%. НР были представлены постдозовыми реакциями, возникавшими в первые 48 ч после инфузии препарата. Отдаленных НР, переломов периферических костей и позвонков не зафиксировано.

Заключение. Применение генерического препарата золедроновой кислоты продемонстрировало его позитивное влияние на МПК и маркеры костного обмена, а также безопасность.

Ключевые слова: остеопороз; золедроновая кислота; минеральная плотность кости; переломы; костный обмен.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; torop@iramn.ru

Для ссылки: Торопцова НВ, Ефремова АО, Короткова ТА и др. Лечение остеопороза в клинической практике: первый опыт применения российского генерического препарата золедроновой кислоты. Современная ревматология. 2022;16(2):56–61.
DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-56-61

Treatment of osteoporosis in clinical practice: first experience with the Russian generic drug of zoledronic acid

Toroptsova N.V., Efremova A.O., Korotkova T.A., Dobrovolskaya O.V., Demin N.V.,
Feklistov A.Yu., Samarkina E.Yu., Cherkasova M.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: to evaluate the effect of the generic drug of zoledronic acid on bone mineral density (BMD) and markers of bone metabolism in patients with osteoporosis (OP), as well as possible long-term adverse reactions (AR) 12 months after drug administration.

Patients and methods. The study included 30 postmenopausal women with OP (mean age 64 ± 8 years) who signed an informed consent of participation in clinical observation. Patients received a single dose of generic zoledronic acid (5 mg) as a 15-minute infusion. All patients additionally took calcium and vitamin D. The dynamics of BMD and bone metabolism markers, as well as the safety and tolerability of the drug, were evaluated. Fractures that might have occurred during follow-up should have been reported as ARs.

Results and discussion. During treatment with generic zoledronic acid, the increase in BMD in the lumbar region was 4.9% ($p < 0.0001$), in the femoral neck — 2.7% ($p < 0.01$), and in the femur as a whole — 3.0% ($p < 0.0001$). Positive dynamics (increase in BMD $> 2\%$) in the spine was detected in 26 (86.7%) patients, in the proximal femur — in 20 (66.7%) patients. There was a decrease in the intensity of pain in both the thoracic (by 62%; $p = 0.038$) and lumbar (by 29%; $p = 0.022$) spine. Three months after the administration of the drug, a decrease in the level of bone metabolism markers was revealed: CTX — by an average of 29.7%, and PINP — by an average of 25.5%.

ARs were post-dose reactions that occurred within the first 48 hours after drug infusion. Remote ARs, fractures of peripheral bones and vertebrae were not recorded.

Conclusion. The use of the generic drug of zoledronic acid has demonstrated its positive effect on BMD and markers of bone metabolism, as well as safety.

Key words: osteoporosis; zoledronic acid; bone mineral density; fractures; bone metabolism.

Contact: Natalia Vladimirovna Toroptsova; torop@irramn.ru

For reference: Toroptsova NV, Efremova AO, Korotkova TA, et al. Treatment of osteoporosis in clinical practice: first experience with the Russian generic drug of zoledronic acid. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):56–61. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-56-61

Остеопорозу (ОП) придается большое клиническое значение, поскольку он является основным фактором риска переломов. Остеопоротические переломы приводят к значительному ухудшению качества жизни пациентов, что связано с выраженным болевым синдромом, ограничением функциональных возможностей и нарушением привычного образа жизни. Качество жизни после любых остеопоротических переломов существенно страдает, а его восстановление зависит от локализации перелома и занимает не менее 12–24 мес [1]. Так, остеопоротические переломы бедра увеличивают риск смерти. На них приходится до 5% от всех причин летальности среди взрослого населения 195 стран, при этом 21–30% больных умирают в течение первого года после перелома [2, 3]. По данным российского многоцентрового исследования, в разных городах летальность после перелома проксимального отдела бедра варьировалась от 12 до 40%, причем особенно высокой она оказалась в течение первых 6 мес после перелома и в некоторых городах в 8 раз превышала общегородские показатели смертности среди лиц того же возраста [4].

Для лечения ОП и профилактики переломов в течение многих лет применяются бисфосфонаты (БФ) – препараты с антирезорбтивным (уменьшающим костеразрушение) действием. Показаниями для их назначения являются постменопаузальный ОП, лечение ОП у мужчин, а также глюкокортикоидный ОП. Пероральные БФ (алендронат, ризедронат и ибандронат) назначаются минимально на 5 лет, а при необходимости их применение может быть продолжено до 10 лет. Однако во всем мире существует проблема низкой приверженности пациентов лечению, даже при уменьшении приема БФ до 1 раза в месяц [5]. Парентеральные БФ, которые вводятся внутривенно (в/в) 1 раз в 3 мес (ибандронат) или 1 раз в год (золедроновая кислота), могут существенно повысить комплаентность больных ОП в реальной клинической практике. Ретроспективное исследование приверженности лечению показало, что в течение 3 лет она составила в среднем 63% и была наиболее высокой (78%) у женщин, получавших золедроновую кислоту [6].

Сегодня в России, как и во всем мире, развивается производство как оригинальных, так и генерических лекарственных препаратов (ГЛП). Поддержка производства ГЛП и их использования в клинической практике – одна из стратегических задач государства для обеспечения широкого доступа населения к медицинской помощи. Однако ГЛП должны соответствовать стандартам качества, эффективности и безопасности, которые предъявляются к оригинальным лекарственным средствам. Это позволяет обеспечивать высокий уровень помощи пациентам при значительно меньших материальных затратах. Так, было показано, что применение БФ экономически оправданно при 10-летнем риске остеопоротических переломов по FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool), составляющем для пероральных форм $\geq 1\%$, а для в/в –

10% [7]. В большинстве стран наблюдается тенденция к увеличению использования ГЛП, в то же время среди практикующих врачей бытует мнение, что ГЛП уступают по эффективности оригинальным препаратам и могут вызывать большее число неблагоприятных реакций (НР).

В России зарегистрированы два ГЛП золедроновой кислоты, которые применяются для лечения ОП. Одним из них является препарат Остеостатикс (рег. удостоверение ЛП-005585 от 13.06.2019), который выпускается в форме готового раствора в объеме 100 мл, содержащего 5 мг золедроната, и имеет те же показания к назначению, что и оригинальный препарат.

В нашей предыдущей статье мы представили данные о безопасности и переносимости Остеостатикса у женщин с ОП в ходе 3-месячного клинического наблюдения [8].

Цель настоящей работы – оценка влияния Остеостатикса на минеральную плотность кости (МПК) и маркеры костного обмена, а также возможных отдаленных НР через 12 мес после введения препарата. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (протокол № 20 от 17.12.2020 г.).

Пациенты и методы. В наблюдательную программу включено 30 женщин в постменопаузе (средний возраст $64,0 \pm 8,0$ лет).

Критерии включения: показатели МПК поясничного отдела позвоночника и/или проксимального отдела бедра (ПОБ) по Т-критерию $\leq -2,5$ стандартных отклонения (СО), а для лиц, получавших лечение глюкокортикоидами (ГК), – $< -1,5$ СО; низкоэнергетические переломы в анамнезе, при исключении других причин переломов; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта и эндокринной патологии, влияющих на МПК (хронические гепатит и цирроз печени, синдром мальабсорбции, первичный гиперпаратиреоз и гипопаратиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет 1-го типа); уровень кальция в крови менее нижней границы лабораторной нормы и клиренс креатинина < 35 мл/мин; прием пероральных БФ в течение года, а парентеральных – в течение 2 лет до включения в исследование.

МПК измеряли в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), шейке бедра (ШБ) и в ПОБ в целом с использованием двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии – DXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry Lunar, GE).

Морфометрический анализ позвонков в боковой проекции для выявления остеопоротических деформаций проводили дважды – до введения препарата и через 12 мес – с помощью DXA.

Всем пациенткам выполняли биохимический анализ крови на общий кальций, фосфор, щелочную фосфатазу, креатинин и рассчитывали клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта в динамике, определяли также уровень

маркеров костного обмена — С-концевого телопептида (СТХ) и N-терминального пропептида проколлагена I-го типа (PINP) методом иммуноферментного анализа (спектрофотометр Tescan Sunrise, Австрия) до введения препарата, через 3 и 12 мес. Во время исходного визита определяли уровень кальцидиола (25(OH)D) и паратиреоидного гормона (ПТГ) с помощью иммунохемилюминесцентного метода (Cobas e411, Roche).

До начала исследования все женщины подписали информированное согласие на участие в нем.

Характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Остеостатикс вводили однократно в/в в течение не менее 15 мин в процедурном кабинете ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Всем женщинам дополнительно был рекомендован прием препаратов кальция (500–1000 мг/сут) и витамина D (800–2000 МЕ) в зависимости от потребления кальция с пищей и уровня витамина D в крови.

Во время контрольных визитов фиксировали НР, связанные с введением препарата, включая переломы, которые могли произойти за 12 мес наблюдения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США), с использованием параметрических и непараметрических методов. Для сравнения средних величин в динамике использовали t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Показатели МПК и Т-критерия при включении в исследование и через 12 мес после введения Остеостатикса представлены в табл. 2.

Был отмечен значимый прирост МПК в осевом скелете. Через 12 мес в L_{1–IV} он составил в среднем $4,9 \pm 3,6\%$ ($p < 0,0001$), в ШБ — $2,7 \pm 3,6\%$ ($p < 0,01$), а в ПОБ — $3,0 \pm 3,3\%$ ($p < 0,0001$). Положительная динамика (прирост МПК $> 2\%$) в L_{1–IV} выявлена у 26 (86,7%), а в ШБ и ПОБ — у 20 (66,7%) пациенток.

Между группами женщин, получавших ранее БФ, и «наивных» (без предшествующего лечения ОП) пациенток не было значимых различий в динамике МПК в ШБ и ПОБ, в то же время в L_{1–IV} значимо более выраженный прирост отмечен в группе «наивных» ($+5,9\%$) по сравнению с ранее лечившимися пациентками ($+3,0\%$), $p = 0,039$.

Таблица 1. Характеристика пациенток с ОП
Table 1. Characteristics of patients with OP

Параметр	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$64,0 \pm 8,0$
Возраст наступления менопаузы, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	47 [45; 52]
Продолжительность постменопаузы, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16 [13; 21]
Индекс массы тела, $кг/м^2$, $M \pm \sigma$	26 ± 5
Число сопутствующих заболеваний, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]
Число больных с впервые поставленным диагнозом ОП, n (%)	16 (53,3)
Число больных, ранее получавших БФ, n (%), в том числе:	13 (43,3)
пероральные	6 (20,0)
парентеральные	7 (23,3)
Число больных, получающих ГК, n (%)	6 (20,0)
Суточная доза ГК, мг, Ме [25-й; 75-й перцентили]	[4; 8]
Переломы в анамнезе, n (%), в том числе:	15 (50,0)
позвоночные	9 (30,0)
периферические	9 (30,0)
Показатель FRAX®, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]:	
МПК (-)	13 [9; 22]
МПК (+)	15 [12; 23]
Показатель FRAX®, n (%):	
низкий	19 (63,3)
высокий	11 (36,7)
Потребление кальция с пищей, мг, $M \pm \sigma$	662 ± 223
25(OH)D, нг/мл, $M \pm \sigma$	40 ± 17
Недостаточность 25(OH)D, n (%)	8 (26,7)
Дефицит 25(OH)D, n (%)	3 (10,0)
ПТГ, пг/мл, $M \pm \sigma$	40 ± 13

При изучении влияния ГК на результат лечения было показано, что значимый прирост МПК в L_{1–IV} произошел независимо от проведения гормональной терапии, в то время как в ПОБ положительная динамика в группе лиц, получавших ГК, не достигала статистической значимости. У пациенток с первичным ОП в ШБ и ПОБ был зафиксирован значимый прирост МПК через 12 мес после введения Остеостатикса (табл. 3).

Таблица 2. Динамика МПК и Т-критерия на фоне лечения ГЛП
Table 2. Dynamics of BMD, T-criterion during treatment with generic drug (GD)

Область измерения	Исходно	Через 12 мес	p
МПК L _{1–IV} , $г/см^2$, $M \pm \sigma$	$0,878 \pm 0,115$	$0,923 \pm 0,110$	$< 0,0001$
Т-критерий, СО, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-2,7 [-2,9; -2,5]	-2,2 [-2,7; -2,0]	
МПК ШБ, $г/см^2$, $M \pm \sigma$	$0,730 \pm 0,087$	$0,763 \pm 0,071$	$< 0,01$
Т-критерий, СО, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-2,6 [-2,8; -1,6]	-2,0 [-2,4; -1,6]	
МПК ПОБ, $г/см^2$, $M \pm \sigma$	$0,792 \pm 0,096$	$0,813 \pm 0,090$	$< 0,0001$
Т-критерий, СО, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-1,9 [-2,4; -1,2]	-1,5 [-2,1; -1,0]	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Динамика МПК на фоне терапии ГЛП в зависимости от лечения ГК, г/см², М±σ
Table 3. Dynamics of BMD during GD therapy depending on GC treatment, g/cm², M±σ

Область измерения	исходно	ГК+ (n=6) через 12 мес	ΔМПК	p	исходно	ГК- (n=24) через 12 мес	ΔМПК	p
L1-IV	0,861±0,054	0,901±0,053	4,7	<0,05	0,890±0,132	0,929±0,120	4,9	<0,001
ШБ	0,748±0,090	0,768±0,084	2,9	>0,05	0,737±0,085	0,762±0,069	3,8	<0,01
ПОБ	0,803±0,101	0,817±0,095	1,9	>0,05	0,789±0,088	0,812±0,092	3,3	<0,001

Таблица 4. Динамика уровня маркеров костного обмена на фоне лечения ГЛП, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 4. Dynamics of the level of bone metabolism markers during treatment with GD, Me [25th; 75th percentile]

Параметр	Исходно	Через 3 мес	p	Через 12 мес	p
СТХ, пг/мл	1836,8 [1432,7; 5701,1]	1343,0 [977,8; 4243,1]	<0,0001	1671,3 [1245,6; 5098,8]	<0,0001
P1NP, нг/мл	30,3 [24,9; 36,8]	21,0 [18,3; 24,7]	<0,0001	20,7 [18,4; 25,7]	<0,0002

Таблица 5. Динамика биохимических показателей сыворотки крови на фоне лечения ГЛП (М±σ)
Table 5. Dynamics of biochemical parameters of blood serum during treatment with GD (M±σ)

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 12 мес
Кальций общий, ммоль/л	2,37±0,10	2,35±0,09	2,39±0,12
Фосфор, ммоль/л	1,20±0,16	1,15±0,18	1,10±0,15**
Щелочная фосфатаза, ед/л	85,2±35,1	65,8±18,6*	75,34±20,1
Креатинин, мкмоль/л	66,5±9,1	65,3±7,3	68,3±10,6
Клиренс креатинина, мл/мин	81,9±19,4	84,0±21,2	81,7±18,0

*p<0,01; **p<0,05

Эффективность лечения Остеостатиксом также была подтверждена снижением уровня маркеров костеразрушения (СТХ) и костеобразования (P1NP, табл. 4). Через 3 мес концентрация СТХ в среднем уменьшилась на 29,7±13,1%, а P1NP — на 25,5±20,7% по сравнению с их исходными значениями. Через 12 мес уровень СТХ оставался сниженным в среднем на 17,8±11,7%, а P1NP — на 23,6±26,2%.

Динамика биохимических показателей крови и клиренса креатинина представлена в табл. 5. Через 3 мес отмечалось значимое снижение уровня щелочной фосфатазы, а через 12 мес он повысился и не отличался от исходного (p>0,05). Средний уровень фосфора на момент заключительного визита был ниже, чем при включении в исследование, но ни у одного пациента не выявлено гипофосфатемии. Другие показатели биохимического анализа крови оставались в пределах референсных значений, средний уровень клиренса креатинина не изменился.

При включении в исследование боль в спине отмечалась у 23 (76,7%) больных: у 10 (33,3%) — в грудном и у 23 (76,7%) — в поясничном отделе позвоночника. Через 12 мес боль в грудном отделе беспокоила 3 (10,0%; p=0,028), а в поясничном отделе — 14 (53,3%) пациенток (p=0,017). Снижение интенсивности болевого синдрома составило в грудном отделе в среднем 62% (p=0,038), в поясничном — 29% (p=0,022).

За время наблюдения рост пациенток существенно не изменился: на момент включения он составлял в среднем 160,3±5,9 см, а в конце наблюдения — 159,9±5,9 см (p>0,05). При контрольной морфометрии позвоночника новых деформаций позвонков не выявлено.

Переносимость препарата была удовлетворительной, НР были представлены постдозовыми реакциями, возникавшими в основном в первые 48 ч после введения препарата и разрешавшимися в большинстве случаев в течение последующих 2 сут. С 3-го по 12-й месяц НР, связанных с введением золедроновой кислоты, не отмечено.

Обсуждение. Проведенное 12-месячное наблюдение за пациентками с ОП, получившими однократную в/в инфузию ГЛП золедроновой кислоты (Остеостатикс), продемонстрировало хорошую эффективность препарата, оцененную по динамике МПК, которая в среднем составила в L1-IV +4,9%, в ШБ — +2,7%, а в ПОБ — +3,0%. Наши результаты согласуются с данными зарубежных авторов, изучавших влияние терапии оригинальным препаратом на МПК. В этих исследованиях ее прирост составлял 3,0–12,7; 0,8–7,7 и 2,2–7,3% соответственно [9–11]. В работе F. Cosman и соавт. [12] показано, что в группе женщин с постменопаузальным ОП через 12 мес после введения золедроновой кислоты прирост МПК достигал 4,4% в позвоночнике, 2,2% в ПОБ и 2,0% в ШБ. В другом исследовании, проведенном у женщин с остеопенией, показатели МПК увеличились в L1-IV на 4,8%, в ШБ — на 2,4%, а в ПОБ — на 3,7% [13]. Наиболее высокий прирост МПК на фоне лечения золедроновой кислотой был получен китайскими авторами и составил через 12 мес 12,7; 7,69 и 7,27% соответственно [14].

Для оценки эффективности антиостеопоротического лечения используются маркеры костного обмена. При этом, если не происходит снижения их уровня при повторном

определении на 25% по сравнению с первоначальным значением на фоне применения антирезорбтивного препарата, то это рассматривается как отсутствие ответа на терапию [15]. В настоящей работе был оценен уровень маркеров костной резорбции (СТХ) и костеобразования (P1NP) до введения препарата, через 3 и 12 мес. Через 3 мес отмечалось уменьшение концентрации СТХ в среднем на 29,7%, а P1NP — на 25,5%, что также указывает на эффективность Остеостатикса. Снижение уровня маркеров костного обмена было более выраженным у пациенток, не получавших ранее антирезорбтивные препараты. Так, в этой группе оно составило 30,3% для СТХ и 28,4% для P1NP. У женщин, которым ранее назначали БФ, эта динамика была несколько меньше (28,8 и 23,3% соответственно), однако это различие не повлияло на показатели МПК через 12 мес. В исследованиях эффективности золедроновой кислоты установлено значимое снижение уровня маркеров костного обмена после первого введения препарата, но через 6 и 12 мес (после последующих инфузий) дальнейшего уменьшения средних значений этих показателей не отмечалось [10].

Безопасность препарата оценивали по данным биохимического анализа крови. Не выявлено негативного влияния Остеостатикса на функцию почек — уровень и клиренс креатинина после введения значимо не менялись. Через 9–11 дней после инфузии наблюдалось снижение содержания кальция и фосфора в сыворотке крови, а к 3-му месяцу эти показатели у всех женщин значимо не отличались от исходных [8]. В исследовании, включавшем постменопаузальных жен-

щин с остеопенией, также было показано значимое уменьшение уровня кальция и фосфора в сыворотке крови через 3 мес после введения оригинального препарата, однако их значения оставались в нормальных пределах [13].

В нашей работе после введения Остеостатикса отмечалось уменьшение интенсивности боли в спине и числа лиц с жалобами на них. Аналогичные данные приводят Л.С. Kong соавт. [16], которые указали на значимое уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале.

За 12 мес у наших пациенток не произошло ни одного клинического перелома и новых деформаций позвонков по данным морфометрического анализа, а измерение роста в динамике не выявило его значимого снижения.

В настоящей работе не зарегистрировано дополнительных НР, которые не были бы установлены в исследованиях, посвященных оценке переносимости оригинального препарата золедроновой кислоты. В основном НР были представлены постдозовыми реакциями, возникавшими в первые 48 ч после введения препарата и разрешавшимися в большинстве случаев в течение 2 сут [8]. Каких-либо отдаленных НР, переломов периферических костей и позвонков не зафиксировано.

Заключение. Таким образом, в ходе 12-месячного наблюдения генерический препарат золедроновой кислоты (Остеостатикс) продемонстрировал позитивное влияние на МПК и маркеры костного обмена, а также безопасность; профиль его переносимости у больных ОП был аналогичен таковому оригинального препарата золедроновой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Добровольская ОВ, Торопцова НВ. Приверженность лечению: влияние на качество жизни и риск повторных переломов у женщин в постменопаузе, перенесших остеопоротический перелом. *Лечащий врач*. 2018;(4):35-9. [Dobrovol'skaya OV, Toroptsova NV. Adherence to treatment: influence on life quality and risk of repeated fractures in women in post-menopause after osteoporotic fracture. *Lechashchii vrach*. 2018;(4):35-9. (In Russ.)].
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10; 392(10159):1789-858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
3. Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, et al. Screening to prevent osteoporotic fractures: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018 Jun 26;319(24):2532-51. doi: 10.1001/jama.2018.6537.
4. Меньшикова ЛВ, Храмцова НА, Ершова ОБ. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования). *Остеопороз и остеопатия*. 2002;(1):8-11. [Men'shikova LV, Khrantsova NA, Ershova OB. Immediate and long-term outcomes of fractures of the proximal femur in the elderly and their medical and social consequences (according to a multicenter study). *Osteoporoz i osteopatii*. 2002;(1):8-11. (In Russ.)].
5. Reyes C, Tebe C, Martinez-Laguna D, et al. One and two-year persistence with different anti-osteoporosis medications: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int*. 2017 Oct;28(10):2997-3004. doi: 10.1007/s00198-017-4144-7
6. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Насонов ЕЛ. Приверженность лечению остеопороза: результаты ретроспективного когортного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):415-20. [Toroptsova NV, Nasonov EL. Osteoporosis treatment adherence: results from a retrospective cohort study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(4):415-20. (In Russ.)].
7. National Institute for Health and Care Excellence (2017) TA 464: Bisphosphonates for treating osteoporosis. Technology appraisal guidance 464. nice.org.uk/guidance/464
8. Торопцова НВ, Ефремова АО, Короткова ТА и др. Применение генерического препарата золедроновой кислоты для лечения остеопороза: фокус на переносимость и безопасность. *Современная ревматология*. 2021;15(5):62-7. [Toroptsova NV, Efremova AO, Korotkova TA, et al. Generic zoledronic acid for osteoporosis: focus on tolerability and safety. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):62-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-62-67
9. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2002 Feb 28;346(9):653-61. doi: 10.1056/NEJMoa011807
10. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
11. Nakamura T, Fukunaga M, Nakano T, et al. Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year results from a randomized placebo-controlled double-blind study (ZOledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis; ZONE study). *Osteoporos Int*. 2017 Jan;28(1):389-98. doi: 10.1007/s00198-016-3736-y.
12. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus

subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011 Mar;26(3):503-11. doi: 10.1002/jbmr.238.

13. Grey A, Bolland M, Wattie D, et al. The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: a randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb;94(2):538-44.

doi: 10.1210/jc.2008-2241. Epub 2008 Dec 2. 14. Tan W, Sun J, Zhou L, et al. Randomized trial comparing efficacies of zoledronate and alendronate for improving bone mineral density and inhibiting bone remodelling in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Oct;41(5):519-23.

doi: 10.1111/jcpt.12429. Epub 2016 Jul 21. 15. Баранова ИА, Белая ЖЕ, Гассер РВ и др. Остеопороз: руководство для врачей.

Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 464 с. [Baranova IA, Belaya ZhE, Gasser RV, et al. *Osteoporoz: rukovodstvo dlya vrachei* [Osteoporosis: a guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 464 p.]

16. Kong L, Zuo K, Ma L. Clinical effect of Zoledronic Acid in the treatment of Senile Osteoporosis. *Pak J Med Sci.* Nov-Dec 2020; 36(7):1703-7. doi: 10.12669/pjms.36.7.1964.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.02.2022/27.03.2022/29.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «Фарм-Синтез». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Pharm-Sintez. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Торопцова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Ефремова А.О. <https://orcid.org/0000-0002-8155-6101>

Короткова Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-0394-9249>

Добровольская О.В. <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>

Демин Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

Феклистов А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>

Самаркина Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>