

Применение бисфосфонатов для лечения и профилактики остеопороза

Никитинская О.А., Торопцова Н.В.

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

Остеопороз (ОП) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости у лиц старше 50 лет, а его социальная значимость связана с основными осложнениями — низкоэнергетическими переломами тел позвонков и костей периферического скелета, которые приводят к росту инвалидности и смертности среди пожилого населения, являясь серьезной проблемой для общественного здравоохранения. Одной из задач, стоящих перед врачами, является своевременное назначение антиостеопоротического лечения. Бисфосфонаты (БФ) — препараты первой линии терапии ОП. С 1995 г. широко применяются азотсодержащие БФ, действие которых проявляется прежде всего за счет ингибирования активности остеокластов и стимулирования их апоптоза. Эффективность и безопасность данного класса препаратов подтверждены многочисленными исследованиями и многолетней клинической практикой. С 2005 г. начался выпуск дженериков алендроновой кислоты, а позднее, после закрытия патентной защиты других БФ, появились дженерики ризедрановой, ибандрановой и золедроновой кислот. В 2019 г. были зарегистрированы два отечественных дженерика — ибандрановая кислота 3 мг для внутривенного (в/в) введения 1 раз в 3 мес (Резовива) и золедроновая кислота 5 мг в 100 мл раствора для в/в капельного введения 1 раз в год (Остеостатикс), которые с 2020 г. в рамках импортозамещения стали внедряться в клиническую практику, что позволяет увеличить доступность данных лекарственных средств и снизить затраты системы здравоохранения.

Ключевые слова: остеопороз; бисфосфонаты; алендронат; ризедронат; ибандронат; золедроновая кислота; дженерики.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; torop@irramn.ru

Для ссылки: Никитинская ОА, Торопцова НВ. Применение бисфосфонатов для лечения и профилактики остеопороза. Современная ревматология. 2022;16(4):105–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-105-110

The use of bisphosphonates for the treatment and prevention of osteoporosis

Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V.

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

Osteoporosis (OP) occupies one of the leading places in the structure of morbidity in people over 50 years of age, and its social significance is associated with the main complications — low-energy fractures of the vertebral bodies and bones of the peripheral skeleton, which lead to an increase in disability and mortality among the elderly, being a serious problem for public health. One of the doctor's goals is the timely administration of anti-osteoporotic treatment. Bisphosphonates (BP) are first-line drugs for the treatment of OP. Since 1995, nitrogen-containing BPs have been widely used, they demonstrate their effect primarily by inhibiting the activity of osteoclasts and stimulating their apoptosis. The efficacy and safety of this class of drugs have been confirmed by numerous studies and many years of clinical practice. Since 2005, the production of generics of alendronic acid began, and later, after the patent protection of other BFs was closed, generics of risedronic, ibandronic and zoledronic acids appeared. In 2019, two domestic generics were registered — ibandronic acid 3 mg for intravenous (IV) injection once every 3 months (Rezoviva) and zoledronic acid 5 mg in 100 ml solution for IV injection once a year (Osteostatics). Since 2020 they have been introduced into clinical practice as part of import substitution, which increased the availability of these drugs and reduced the health care costs.

Keywords: osteoporosis; bisphosphonates; alendronate; risedronate; ibandronate; zoledronic acid; generics.

Contact: Natalia Vladimirovna Toroptsova; torop@irramn.ru

For reference: Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. The use of bisphosphonates for the treatment and prevention of osteoporosis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(4):105–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-105-110

Остеопороз (ОП) является одним из наиболее распространенных метаболических заболеваний скелета у людей в возрасте 50 лет и старше и характеризуется ухудшением микроархитектоники костной ткани и снижением минеральной плотности кости (МПК), что проявляется повышенной хрупкостью костей и увеличением риска переломов [1]. ОП может вести к росту инвалидности и смертности среди пожилого населения и поэтому остается серьезной проблемой для об-

щественного здравоохранения. Диагноз ОП основывается на выявлении у пациента в анамнезе или при обследовании переломов бедра, позвонков или двух и более периферических костей, возникших при минимальной травме или спонтанно, а также в случае, если значение 10-летнего абсолютного риска переломов основных четырех локализаций (проксимальный отдел бедра, позвонки, дистальный отдел предплечья, шейка плечевой кости) по алгоритму FRAX выше порога терапев-

тического вмешательства. Кроме того, не утратило значения определение МПК с помощью рентгеновской денситометрии, при которой снижение Т-критерия на 2,5 стандартных отклонения (СО) по сравнению с пиком костной массы позволяет диагностировать ОП у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет. Для установления диагноза достаточно одного из трех критериев, но у всех пациентов необходимо исключить возможные вторичные причины хрупкости костей и низкой МПК [2].

Одной из задач, стоящих перед врачами, является своевременное назначение антиостеопоротического лечения. Доступные в настоящее время фармакологические средства можно разделить на антирезорбтивные (пероральные и парентеральные бисфосфонаты — БФ; ингибиторы RANK-лиганда; менопаузальная гормональная терапия; селективные модуляторы рецепторов эстрогена) и остеонаболические (аналоги паратгормона, активатор рецептора паратгормона, ингибитор склеростина). Хотя перечисленные препараты различаются по механизму действия, все они в различной степени доказали свою эффективность в отношении стабилизации или увеличения МПК и снижения риска переломов.

БФ являются препаратами первой линии терапии ОП для снижения умеренного, высокого и в ряде случаев очень высокого риска переломов [3]. Первый БФ — этидронат, был синтезирован 125 лет назад, однако его клиническое применение началось лишь в 1969 г. [4] (рис. 1).

Антирезорбтивное действие БФ проявляется прежде всего за счет ингибирования активности остеокластов и стимулирования их апоптоза [5, 6]. Однако накапливается все больше информации о том, что БФ также взаимодействуют с остеобlastами и могут увеличивать их пролиферацию, активировать экспрессию генов, участвующих в формировании новой кости [7, 8]. Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о потенциальном влиянии БФ на ранние стадии остеогенной дифференцировки через воздействие на стромальные клетки костного мозга [9], а клинические — об отсутствии негативного влияния БФ на процессы заживления переломов и восстановление после хирургических вмешательств на позвонках [10].

В зависимости от химической формулы боковой цепи все БФ подразделяются на три поколения. К БФ первого поколения относятся этидроновая, клодроновая и тилудроновая кислоты, не содержащие атомов азота и метаболизирующиеся в организме до цитотоксичных аналогов аденозинтрифосфата, что существенно ограничивает их клиническое применение. БФ следующих поколений в качестве боковой цепи R2 имеют азотистое основание и представлены алендроновой, ризедроновой, ибандроновой, золедроновой и памидроновой кислотами. От структуры боковой цепи БФ зависят сила их связывания с гидроксипатитом кости и сохранение клинического эффекта на протяжении длительного времени после завершения терапии [11].

Сегодня для лечения ОП во всем мире широко применяются алендронат, ризедронат, ибандронат и золедронат.

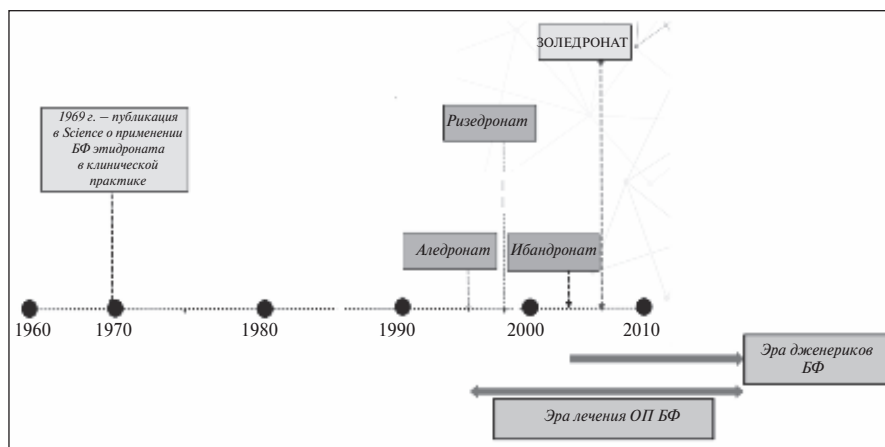


Рис. 1. Применение БФ для лечения ОП
Fig. 1. The use of BP for the treatment of OP

Алендронат (алендроновая кислота) — первый азотсодержащий БФ, зарегистрированный для лечения постменопаузального ОП в 1995 г. В многолетних многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) продемонстрированы его эффективность для профилактики переломов как позвонков, так и периферических костей, включая бедренную кость, а у лиц с деформациями позвонков — уменьшение их прогрессирования. Также отмечалось значимое увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника и в проксимальных отделах бедра [12]. И если в первых исследованиях доказана эффективность алендроната при ежедневном приеме, то в последующих РКИ было установлено, что прием 70 мг алендроната 1 раз в неделю обеспечивает терапевтическую эквивалентность ежедневной дозе препарата 10 мг и одновременно лучшую переносимость и удобство применения, а в биопсийном материале не было выявлено признаков остеомалации.

Алендронат используется для лечения ОП у мужчин. Так, в нескольких РКИ было показано, что он повышает МПК во всех областях измерения, а также снижает риск переломов позвонков, в то время как влияния на риск периферических переломов не отмечено [13].

Еще одним показанием для назначения алендроната был глюкокортикоидный ОП. Однако в 2022 г. в России данное показание было исключено из инструкции по применению как оригинального препарата, так и всех дженериков, что ограничивает его использование у пациентов с этим видом ОП.

Ризедронат (ризедроновая кислота) — второй препарат, который был зарегистрирован в России для лечения постменопаузального ОП в 2001 г. Он также обладал эффективностью в отношении как риска переломов, так и МПК, что продемонстрировано в многоцентровых плацебо-контролируемых РКИ [14, 15]. Ризедроновая кислота дает хорошие результаты при лечении ОП у мужчин. Представленный метаанализ показал значимое снижение риска переломов позвонков, периферических костей и всех клинически манифестных переломов [16]. И хотя данный препарат эффективен при глюкокортикоидном ОП, в Российской Федерации это показание для него не зарегистрировано.

Ибандронат (ибандроновая кислота) относится к азотсодержащим БФ и, подобно другим представителям этого

класса препаратов, ингибирует резорбцию кости. Это единственный БФ, который представлен двумя лекарственными формами: таблетками в дозе 150 мг для перорального приема 1 раз в месяц и раствором 3,0 мг/3,0 мл для внутривенного (в/в) введения 1 раз в 3 мес. Опыт его применения в России насчитывает более 15 лет. Ибандронат зарегистрирован во всем мире для лечения ОП у женщин в постменопаузе.

Всасывание перорального ибандроната происходит быстро, но биодоступность препарата низкая — всего 0,63%, а при приеме пищи или любых напитков, кроме простой воды, она еще больше ухудшается. Около 40–50% циркулирующей дозы ибандроната после начального системного воздействия накапливается в костной ткани, а оставшаяся часть выводится с мочой, при этом почечный клиренс препарата линейно связан с клиренсом креатинина [17]. Ибандронат умеренно связывается с белками плазмы и не подвергается метаболизму в печени, поэтому он имеет низкий потенциал вытеснения из белков плазмы и метаболических взаимодействий с другими лекарственными средствами.

В клинических испытаниях у женщин в постменопаузе с ОП ибандронат при назначении внутрь или в/в снижал метаболизм костной ткани и повышал МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, а также улучшал механическую прочность кости [18]. При этом новообразованная под влиянием ибандроната кость имела нормальное качество и минерализацию.

В двойных слепых многоцентровых РКИ у женщин в постменопаузе с ОП лечение до 3 лет пероральными и в/в формами ибандроната приводило к прогрессирующему увеличению МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости [19–21], при этом было показано, что использование интермиттирующих режимов, таких как прием внутрь 150 мг 1 раз в месяц или ежеквартальное в/в введение 3,0 мг, обеспечивает более значительный прирост МПК, чем ежедневное применение данного препарата [22]. Кроме того, увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника и бедре в целом на фоне приема ибандроната в дозе 150 мг 1 раз в месяц не уступало таковому при использовании алендроната 1 раз в неделю в дозе 70 мг [23].

Статистически значимое влияние ибандроната на МПК шейки бедра и проксимального отдела бедренной кости в целом было подтверждено в недавно опубликованном систематическом обзоре и сетевом метаанализе, включавшем 64 РКИ с участием 82 732 пациенток с постменопаузальным ОП [24], а также еще в одном в метаанализе 79 РКИ, проведенном с целью сравнения эффективности и безопасности различных фармакологических методов лечения больных ОП [25].

На фоне лечения пероральным ибандронатом отмечалось снижение относительного риска (ОР) новых морфометрических переломов позвонков на 62%, а клинических переломов позвонков — на 49% [19]. Кроме того, в подгруппах больных с высоким риском было зарегистрировано значительное снижение ОР периферических переломов [26].

Эффективность ибандроната в отношении снижения риска переломов позвонков и переломов других локализаций была подтверждена результатами метаанализов и большого обсервационного исследования VIBE [27]. Так, по данным метаанализа 76 РКИ со средним периодом наблюдения около

28 мес на фоне приема ибандроната наблюдалась более низкая частота переломов бедра (ОР 0,18), чем при использовании других средств для лечения постменопаузального ОП, в том числе генно-инженерных биологических препаратов деносуаба и ромосозумаба [28]. В другом метаанализе были представлены доказательства от среднего до высокого качества эффективности ибандроната в предотвращении повторных переломов позвонков и периферических костей (ОР 0,52; 95% доверительный интервал, ДИ 0,38–0,71; $p < 0,0001$) [29]. При сравнении ежемесячного приема 150 мг ибандроната или ризедроната в аналогичной дозе было продемонстрировано, что через 4 года после начала лечения в группе ибандроната частота всех переломов и периферических переломов была значительно ниже, чем в группе ризедроната (ОР 0,822; 95% ДИ 0,698–0,968; $p = 0,919$ и ОР 0,798; 95% ДИ 0,647–0,985; $p = 0,036$ соответственно) [30].

Все исследования, проводившиеся до настоящего времени, показали, что пероральный прием и в/в введение ибандроната переносятся хорошо, независимо от режима терапии и возраста пациенток. Результаты перечисленных исследований подтверждают, что применение ибандроната не ассоциировалось с повышенным риском развития неблагоприятных реакций (НР) и обладало профилем безопасности, сопоставимым с приемом плацебо, как для НР со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при пероральном приеме, так и для функции почек при в/в введении. Кроме того, переносимость ибандроната в дозе 150 мг 1 раз в месяц была аналогична таковой при приеме алендроната 1 раз в неделю в дозе 70 мг [23].

Таким образом, ибандронат — препарат, повышающий МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, снижающий риск переломов позвонков и периферических костей, обладающий хорошим профилем безопасности и имеющий две лекарственные формы (таблетированную и для в/в введения), что позволяет более рационально использовать его в терапии постменопаузального ОП.

В 2019 г. в рамках импортозамещения зарегистрирован новый отечественный дженерик ибандроновой кислоты Резовива¹, который выпускается в форме готового раствора для в/в введения 1 мг/мл по 3 мл во флаконе. Дозировка препарата Резовива признана терапевтически эквивалентной и полностью соответствующей дозировке оригинального препарата ибандроновой кислоты. Показанием для назначения данного дженерика является постменопаузальный ОП у женщин с повышенным риском переломов.

Золедронат (золедроновая кислота) — наиболее активный БФ, который обладает самым высоким сродством к гидроксиапатиту кости по сравнению с другими как простыми, так и азотсодержащими БФ (рис. 2).

В исследовании HORIZON-PFT было продемонстрировано, что лечение золедроновой кислотой привело к снижению риска переломов позвонков по данным рентгеноморфометрии за 3 года наблюдения на 70%, а переломов бедра на 41%. Кроме того, было показано статистически значимое снижение риска периферических переломов, всех клинически манифестных переломов, включая переломы позвонков на 25; 33 и 77% соответственно, отмечались статистически значимое увеличение МПК во всех отделах

¹ООО «Фарм-Синтез», регистрационное удостоверение ЛП-005852 от 14.10.2019 г.

скелета, а также снижение уровней биохимических маркеров костного обмена по сравнению с группой плацебо. Число летальных исходов, а также больных с серьезными НР или прекративших участие в исследовании в связи с НР в исследуемых группах значимо не различалось [31]. Продление терапии золедроновой кислотой до 6 лет привело к дальнейшему повышению МПК, а также к сохранению достигнутого снижения риска переломов [32]. При биопсии подвздошной кости было показано, что лечение данным препаратом снижало костный обмен, приводило к значительному уменьшению поверхностей активного ремоделирования и сохраняло костную архитектуру. При этом процесс минерализации не был нарушен.

Введение золедроновой кислоты в первые 90 дней после хирургического лечения перелома проксимального отдела бедренной кости, а затем каждые 12 мес сопровождалось значимым снижением ОР клинических переломов на 35% и снижением летальности на 28% без отрицательного влияния на заживление переломов [33].

Показана эффективность золедроновой кислоты у мужчин, у которых на фоне лечения отмечался не только прирост МПК, но и уменьшение риска переломов позвонков [16].

Влияние золедроната было оценено при лечении и профилактике глюкокортикоидного ОП как у мужчин, так и у женщин в сравнении с ризедронатом, важная роль которого для данного вида ОП была доказана в РКИ. Прирост МПК в поясничном отделе позвоночника через год у пациентов, получавших золедроновую кислоту, был статистически значимо выше, чем при использовании ризедроновой кислоты ($p < 0,05$ для мужчин и $p < 0,01$ для женщин), как в группе профилактики, так и в группе лечения [34].

В ходе 2 РКИ была установлена эффективность золедроновой кислоты, назначавшейся для профилактики потери МПК у женщин в возрасте 45 лет и старше с остеопенией 1 раз в 2 года [35]. При введении золедроновой кислоты пожилым женщинам с остеопенией 1 раз в 1,5 года наблюдалось снижение риска переломов позвонков и периферических костей, а также риска возникновения онкологических заболеваний [36].

Кроме того, в исследовании М. McClung и соавт. [37] была установлена эффективность перехода после длительного приема пероральных БФ на лечение золедроновой кислотой 5 мг в режиме 1 раз в год в/в.

Золедроновая кислота применяется в России с 2007 г. В настоящее время показаниями к ее назначению являются постменопаузальный ОП, профилактика новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости, ОП у мужчин, профилактика и лечение ОП, вызванного применением глюкокортикоидов, профи-

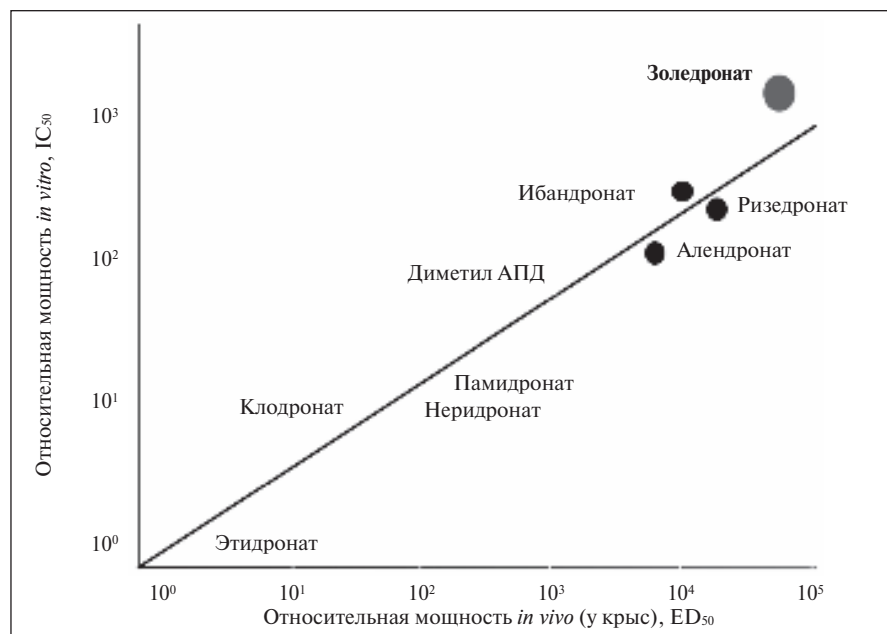


Рис. 2. Антирезорбтивное действие БФ. IC_{50} — медиана подавляющей концентрации; ED_{50} — медиана эффективной дозы

Fig. 2. Antiresorptive action of BP. IC_{50} — median inhibitory concentration; ED_{50} — median effective dose

лактика постменопаузального ОП (у пациенток с остеопенией), костная болезнь Педжета.

В 2019 г. был зарегистрирован отечественный дженерик золедроновой кислоты Остеостатикс², который по составу идентичен оригинальному препарату и выпускается в форме готового раствора, содержащего эквивалент 5 мг безводной золедроновой кислоты в 100 мл воды для инъекций. С 2020 г. данный препарат в рамках импортозамещения стал внедряться в клиническую практику. В этом году в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» закончилась одnogодичная программа клинического наблюдения за пациентами, получившими в/в инфузию Остеостатикса. Было продемонстрировано его позитивное влияние на МПК: ее прирост в поясничном отделе позвоночника в среднем составил 4,9%, в шейке бедра — 2,7%, а в проксимальном отделе бедра в целом — 3,0%. Кроме того, отмечалось значимое снижение концентрации маркеров костного обмена [38]. Профиль переносимости Остеостатикса у больных ОП был сходным с таковым у оригинального препарата золедроновой кислоты в клинической практике, при этом большинство НР были представлены реакциями острой фазы и разрешились в среднем в течение 2 дней [39].

Продолжительность лечения различается в зависимости от вида ОП (с патологическим переломом или без него) и формы выпуска БФ. Так, пациентам с ОП без остеопоротических переломов в анамнезе при достижении клинического эффекта терапии (увеличение МПК до $-2,0$ SD по Т-критерию в шейке бедренной кости и отсутствие новых переломов) рекомендовано на 1–2 года прекратить терапию БФ с последующим динамическим наблюдением. Длительность непрерывного приема таблетированных БФ составляет 5 лет, а в/в БФ — 3 года. Лицам, имеющим переломы тел позвонков,

²ООО «Фарм-Синтез», рег. удостоверение ЛП-005585 от 13.06.2019 г.

бедренной кости или множественные переломы в анамнезе, следует продолжать непрерывное длительное лечение ОП [2]. Экспертный совет Российской ассоциации по ОП рекомендует при тяжелом ОП продолжать лечение пероральными БФ до 10 лет, а парентеральными БФ — до 6 лет [3]. В последующем необходим переход на «лекарственные каникулы» с ежегодным контролем риска переломов, а при снижении МПК или возникновении новых низкоэнергетических переломов следует возобновить лечение ОП.

Все препараты для терапии ОП должны назначаться в сочетании с препаратами кальция (500–1000 мг/сут) и colecalciferola (минимум 800 МЕ/сут), так как их доказанная эффективность по данным РКИ была продемонстрирована именно в такой комбинации [2].

Заключение

Таким образом, следует еще раз отметить, что в настоящее время БФ остаются наиболее назначаемыми препаратами для терапии ОП как в мире, так и в России. Их применение в клинической практике позволяет существенно снизить риск переломов. Серьезные НР на фоне терапии БФ возникают редко, а соблюдение инструкции позволяет свести их к минимуму. В целом применение БФ рассматривается в качестве современного безопасного и эффективного лечения ОП, которое не связано с увеличением риска смертности, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Появление новых дженериков БФ позволяет повысить доступность этих лекарственных средств для больных и снизить затраты системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019 Jan 26;393(10169):364–76. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
2. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24 (2):4–47. [Belaya ZE, Belova KYu. Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2021;24(2):4–47. (In Russ.)].
3. Мазуров ВИ, Лесняк ОМ, Белова КЮ и др. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция экспертного совета Российской ассоциации по остеопорозу. Профилактическая медицина. 2019;22(1):57–65. [Mazurov VI, Lesnyak OM, Belova KYu, et al. Algorithm for selection of drug for osteoporosis treatment in primary care and in organization of provision with medicinal products of citizens eligible for state social assistance. Review of the literature and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2019;22(1):57–65. (In Russ.)].
4. Graham R, Russell G. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011 Jul;49(1):2–19. doi: 10.1016/j.bone.2011.04.022. Epub 2011 May 1.
5. Li B, Ling Chau JF, Wang X, Leong WF. Bisphosphonates, specific inhibitors of osteoclast function and a class of drugs for osteoporosis therapy. *J Cell Biochem*. 2011 May;112(5):1229–42. doi: 10.1002/jcb.23049.
6. Ebetino FH, Sun S, Cherian P, et al. Bisphosphonates: The role of chemistry in understanding their biological actions and structure-activity relationships, and new directions for their therapeutic use. *Bone*. 2022 Mar;156:116289. doi: 10.1016/j.bone.2021.116289.
7. Viereck V, Emons G, Lauck V, et al. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Mar 1;291(3):680–6. doi: 10.1006/bbrc.2002.6510.
8. Reinholz GG, Getz B, Pederson L, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res*. 2000 Nov 1;60(21):6001–7.
9. Cha M, Lee KM, Lee JH. Positive Effects of Bisphosphonates on Osteogenic Differentiation in Patient-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoporosis. *Tissue Eng Regen Med*. 2018 Jun 8;15(4):467–75. doi: 10.1007/s13770-018-0127-9.
10. Stone MA, Jakoi AM, Iorio JA, et al. Bisphosphonate's and intermittent parathyroid hormone's effect on human spinal fusion: a systematic review of the literature. *Asian Spine J*. 2017 Jun;11(3):484–93. doi: 10.4184/asj.2017.11.3.484. Epub 2017 Jun 15.
11. Голоунина ОО, Белая ЖЕ. Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):66–73 [Golounina OO, Belaia ZhE. Bisphosphonates: 50 years in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(4):66–73. (In Russ.)].
12. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):4118–24. doi: 10.1210/jcem.85.11.6953
13. Zeng LF, Pan BQ, Liang GH, et al. Does routine anti-osteoporosis medication lower the risk of fractures in male subjects? An updated systematic review with meta-analysis of clinical trials. *Front Pharmacol*. 2019 Aug 9;10:882. doi: 10.3389/fphar.2019.00882. eCollection 2019.
14. Harris ST, Watts NB, Genant HK, 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 Oct 13;282(14):1344–52. doi: 10.1001/jama.282.14.1344.
15. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, and WERT Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;11(1):83–91. doi: 10.1007/s001980050010.
16. Zhou J, Wang T, Zhao X, et al. Comparative efficacy of bisphosphonates to prevent fracture in men with osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporos Int* (2016) 27:1989–98. doi: 10.1007/s00198-015-3476-4. Epub 2016 Jan 18.
17. Barrett J, Worth E, Bauss F, et al. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol*. 2004 Sep;44(9):951–65. doi: 10.1177/0091270004267594.
18. Inderjeeth CA, Glendenning P, Ratnagobal S, et al. Long-term efficacy, safety, and patient acceptability of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Int J Womens Health*. 2014 Dec 17;7:7–17. doi: 10.2147/IJWH.S73944. eCollection 2015.
19. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, 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 Oct;15(10):792–8. doi: 10.1007/s00198-004-1602-9.
20. Miller PD, Recker RR, Reginster JY, et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int*. 2012 Jun;23(6):1747–56. doi: 10.1007/s00198-011-1773-0. Epub 2011 Sep 28.
21. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, et al. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int*. 2012 Jun;23(6):1769–78. doi: 10.1007/s00198-011-1793-9.

22. Chesnut C, 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 Aug;19(8):1241-9. doi: 10.1359/JBMR.040325. Epub 2004 Mar 29.
23. Emkey R, Delmas PD, Bolognese M, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate (150 mg) and once-weekly oral alendronate (70 mg): additional results from the Monthly Oral Therapy With Ibandronate For Osteoporosis Intervention (MOTION) study. *Clin Ther*. 2009 Apr;31(4):751-61. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.04.018.
24. Migliorini F, Maffulli N, Colarossi G, et al. Effect of drugs on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis: a Bayesian network meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021 Aug 27;16(1):533. doi: 10.1186/s13018-021-02678-x
25. Shen J, Ke Z, Dong S, et al. Pharmacological Therapies for Osteoporosis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2022 Apr 17;28:e935491. doi: 10.12659/MSM.935491.
26. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jan;24(1):237-45. doi: 10.1185/030079908x253717.
27. Harris ST, Reginster JY, Harley C, et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone*. 2009 May;44(5):758-65. doi: 10.1016/j.bone.2009.01.002.
28. Migliorini F, Colarossi G, Baroncini A, et al. Pharmacological Management of Postmenopausal Osteoporosis: a Level I Evidence Based - Expert Opinion. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Jan;14(1):105-19. doi: 10.1080/17512433.2021.1851192.
29. Jin YZ, Lee JH, Xu B, Cho M. Effect of medications on prevention of secondary osteoporotic vertebral compression fracture, non-vertebral fracture, and discontinuation due to adverse events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Aug 31;20(1):399. doi: 10.1186/s12891-019-2769-8.
30. Lee DR, Lee J. Comparison of the efficacy between once-monthly oral ibandronate and risedronate among Korean women with osteoporosis: a nationwide population-based study. *Osteoporos Int*. 2019 Mar;30(3):659-66. doi: 10.1007/s00198-018-4778-0.
31. 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.
32. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):243-54. doi: 10.1002/jbmr.1494.
33. Lyles KW, Colyn-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1799-809. doi: 10.1056/NEJMoa074941. Epub 2007 Sep 17.
34. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1253-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6.
35. McClung M, Miller P, Recknor C, et al. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009 Nov;114(5):999-1007. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181bdce0a.
36. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2407-16. doi: 10.1056/NEJMoa1808082.
37. McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone*. 2007 Jul;41(1):122-8. doi: 10.1016/j.bone.2007.03.011. Epub 2007 Mar 24.
38. 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 [Toropectova 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. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2022-2-56-61
39. 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. [Toropectova 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

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.06.2022/19.07.2022/22.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «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.

Никитинская О.А. <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

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