BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-96-101

Оригинальная статья / Original article

Оценка переносимости препаратов золедроновой кислоты для парентерального введения

И.А. Шафиева[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-0475-8391, ifabtdf@yandex.ru

С.В. Булгакова[2,3], https://orcid.org/0000-0003-0027-1786, osteoporosis@gmail.com

А.В. Шафиева[2], https://orcid.org/0000-0002-0865-0687, alyona.go123@gmail.com

[1] Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165б

[2] Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

[3] Министерство здравоохранения Самарской области; 443010, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73

Резюме

Введение. С точки зрения доказательной медицины золотым стандартом терапии остеопороза (ОП) является использование бисфосфонатов (БФ), которые представлены несколькими лекарственными средствами с разными способами введения и режимом дозирования. В связи с доступностью и оптимальным соотношением стоимости и эффективности для лечения ОП широко применяются генерические препараты БФ.

Цель – сопоставить переносимость генерического препарата золедроновой кислоты 5 мг (Остеостатикс) с оригинальным препаратом золедроновой кислоты 5 мг (Акласта).

Материалы и методы. В исследование включены 54 женщины в возрасте 56–65 лет с постменопаузальным ОП, разделенные на две группы: 28 пациенток (1-я группа) получали внутривенные инфузии Остеостатикса 5 мг, 26 (2-я группа) – препарат Акласта. Пациентки обеих групп получали сопутствующую терапию в виде препаратов кальция карбоната (1000 мг 1 раз в день) и витамина D (2000 МЕ 1 раз в день). Сведения о нежелательных явлениях собирались в течение 1 нед.

Результаты. Среди побочных эффектов чаще всего выявлялась лихорадка: у 57,1% пациентов, получающих Остеостатикс (1-я группа), и 61,5% пациентов, получающих Акласту (2-я группа). Головная боль встречалась в 53,5 и 50% случаев соответственно. Такие побочные эффекты, как артралгия и гриппоподобный синдром, выявлялись реже, и составляли 17,8 и 15,4% случаев. Тошнота встречалась лишь у 14,2 и 11,5%, миалгия – у 42,8 и 38,4% соответственно. Длительность побочных эффектов в большинстве случаев не превышала 48 ч. Частота возникновения и степень выраженности побочных реакций сопоставимы у пациентов с сопутствующей патологией в обеих группах.

Заключение. Переносимость генерического препарата золедроновой кислоты Остеостатикс в дозе 5 мг сопоставима с оригинальным препаратом Акласта.

Ключевые слова: остеопороз, бисфосфонаты, золедроновая кислота, побочный эффект, дженерик

Для цитирования: Шафиева И.А., Булгакова С.В., Шафиева А.В. Оценка переносимости препаратов золедроновой кислоты для парентерального введения. *Медицинский совет*. 2022;16(11):96–101. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-96-101.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the tolerability of zoledronic acid preparations for parenteral administration

Irina A. Shafieva[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-0475-8391, ifabtdf@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova[2,3], https://orcid.org/0000-0003-0027-1786, osteoporosis@gmail.com

Alena V. Shafieva[2], https://orcid.org/0000-0002-0865-0687, alyona.go123@gmail.com

[1] Clinics of the Samara State Medical University; 165b, Karl Marx Ave., Samara, 443079, Russia

[2] Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

[3] Ministry of Health of the Samara Region; 73, Leninskaya St., Samara, 443010, Russia

Abstract

Introduction. From the perspective of evidence-based medicine, bisphosphonates (BP) represented by several drugs with various routes of administration and dosing regimens have been recognized as the gold standard for the treatment of osteoporosis (OP). Generic BPs are widely used for the treatment of OP due to the availability and optimal balance of cost and effectiveness.

The aim is to compare the tolerability of the generic zoledronic acid 5 mg (Osteostatics) and the original zoledronic acid 5 mg (Aclasta).

Materials and methods. A total of 54 women aged 56–65 years with postmenopausal OP were enrolled in the study and divided into two groups: 28 patients (Group 1) received intravenous infusions of Osteostatics 5 mg, 26 (Group 2) received Aclasta. Patients in both groups received concomitant therapy with calcium carbonate (1000 mg once a day) and vitamin D (2000 IU once a day). Adverse event data were collected within a week.

© Шафиева И.А., Булгакова С.В., Шафиева А.В., 2022

Results. Among side effects, it was fever that occurred most often: 57.1% in patients receiving Osteostatics (Group 1), and 61.5% in patients receiving Aclasta (Group 2). Headache occurred in 53.5% and 50% of cases, respectively. Side effects such as arthralgia and flu-like syndrome were less common and accounted for 17.8% and 15.4% of cases. Nausea only occurred in 14.2% and 11.5%, myalgia in 42.8% and 38.4%, respectively. In most cases the side effects did not last for more than 48 hours. The frequency and severity of side effects were comparable in patients with comorbidities in both groups.
Conclusion. The tolerability of the generic zoledronic acid Osteostatix at a dose of 5 mg is comparable to the original drug Aklasta.

Keywords: osteoporosis, bisphosphonates, zoledronic acid, side effect, generic agent

For citation: Shafieva I.A., Bulgakova S.V., Shafieva A.V. Evaluation of the tolerability of zoledronic acid preparations for parenteral administration. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(11):96–101. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-96-101.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) – широко распространенное метаболическое заболевание скелета, приводящее к снижению прочности костей и повышению риска переломов. С точки зрения доказательной медицины золотым стандартом терапии ОП является использование бисфосфонатов (БФ) [1, 2], которые, в свою очередь, представлены несколькими лекарственными средствами с разными способами введения и режимами дозирования. Это позволяет выбрать для каждого конкретного пациента тот, который будет способствовать наилучшей приверженности длительному лечению [3].

Золедроновая кислота в дозе 5 мг / 100 мл один раз в год внутривенно капельно применяется для лечения постменопаузального, мужского и глюкокортикоидного ОП, а также для профилактики повторных переломов, что было доказано в нескольких предрегистрационных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях [4, 5].

В связи с доступностью и оптимальным соотношением стоимости и эффективности для лечения ОП широко применяются генерические препараты БФ [6–8].

Цель исследования – сопоставить переносимость генерического препарата золедроновой кислоты 5 мг (Остеостатикс) с оригинальным препаратом золедроновой кислоты 5 мг (Акласта).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Самарском областном межведомственном центре профилактики ОП с февраля по август 2021 г. В исследование включены 54 женщины возрасте 56–65 лет с постменопаузальным ОП. После подписания информированного добровольного согласия каждая пациентка получила одну инфузию 5 мг золедроновой кислоты в соответствии со стандартным протоколом лечения [9, 10].

Пациентки были разделены на две группы: 1-ю группу (n = 28) составили женщины, получившие внутривенные инфузии Остеостатикса 5 мг, 2-ю (n = 26) – препарат Акласта.

Пациенты были сопоставимы по возрасту: средний возраст пациентов 1-й группы составил 61,5 ± 3,5 года, 2-й – 59,9 ± 5,8 года; p > 0,05. Также пациенты обеих групп получали сопутствующую терапию в виде препаратов кальция карбоната (1000 мг 1 раз в день) и витамина D (2000 МЕ 1 раз в день) [11, 12]. Сопутствующие заболевания были выявлены у 100% исследуемых (*табл. 1*). Диагноз ОП был поставлен на основании определения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с помощью рентгеновской денситометрии шейки бедра и поясничного отдела позвоночника (*табл. 2–5*) [13, 14].

Инфузию препарата проводили в течение 15 мин. Перед ней проводились адекватная гидратация организма, тщательный скрининг сопутствующих заболеваний, в том числе определение содержания витамина D, общего кальция в сыворотке крови, клиренса креатинина. Обе группы были сопоставимы по содержанию витамина D: средняя концентрация 25(OH)D у пациентов 1-й группы составила 44,82 ± 2,02 нг/мл, 2-й группы – 43,50 ± 1,56 нг/мл; p > 0,05 [15].

Путем телефонного опроса собирались сведения о нежелательных явлениях в течение 1 нед.

Таблица 1. Данные пациентов
Table 1. Patients' data

Показатель	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 26)
Средний возраст, M ± m, лет	61,5 ± 3,5	59,9 ± 5,8
Сопутствующие заболевания, n (%):		
• сахарный диабет;	14 (50%)	11 (42,3%)
• гипертоническая болезнь;	17 (60,7%)	14 (53,8%)
• ишемическая болезнь сердца;	9 (32,1%)	7 (26,9%)
• заболевания желудочно-кишечного тракта;	8 (28,6%)	9 (34,6%)
• два и более сопутствующих заболевания	15 (53,5%)	11 (42,3%)

Таблица 2. Показатели минеральной плотности костной ткани в шейке бедренной кости у исследуемых пациентов, n (%)
Table 2. Bone Mineral Density scores at the femoral neck in the study patients, n (%)

Состояние костной массы – Т-критерий, SD	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 26)
От –2,5 до –3,0	10 (35,8%)	7 (27%)
От –3,0 до –3,4	12 (42,8%)	15 (57,6%)
≤ –3,5	6 (21,4%)	4 (15,4%)

● ***Таблица 3.*** Показатели минеральной плотности костной ткани в области поясничного отдела позвоночника у исследуемых пациентов, n (%)
● ***Table 3.*** Bone Mineral Density scores in the lumbar region in the study patients, n (%)

Состояние костной массы – Т-критерий, SD	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 26)
От –2,5 до –3,0	13 (46,5%)	10 (38,5%)
От –3,0 до –3,4	10 (35,7%)	12 (46,1%)
⩽ –3,5	5 (17,8%)	4 (15,4%)

● ***Таблица 4.*** Показатели минеральной плотности костной ткани в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника у женщин обеих групп в возрасте 56–60 лет, M ± m
● ***Table 4.*** Bone mineral density scores at the femoral neck and lumbar spine in women of both groups aged 56–60 years, M ± m

Состояние костной массы	1-я группа (n = 11)	2-я группа (n = 10)
Т-критерий (шейка бедра)	– 3,04 ± 0,5	– 3,00 ± 0,63
Т-критерий (поясничный отдел позвоночника)	– 2,82 ± 0,508	– 2,92 ± 0,472

Примечание. p > 0,05.

● ***Таблица 5.*** Показатели минеральной плотности костной ткани в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника у женщин обеих групп в возрасте 61–65 лет, M ± m
● ***Table 5.*** Bone mineral density scores at the femoral neck and lumbar spine in women of both groups aged 61–65 years, M ± m

Состояние костной массы	1-я группа (n = 10)	2-я группа (n = 16)
Т-критерий (шейка бедра)	– 3,36 ± 0,5	– 3,31 ± 0,44
Т-критерий (поясничный отдел позвоночника)	– 3,13 ± 0,508	– 3,09 ± 0,472

Примечание. p > 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди побочных эффектов лихорадка была самым распространенным. Ее частота составила 57,1% у пациентов 1-й группы и 61,5% – у 2-й. У 53,5% больных в 1-й группе и у 50% во 2-й отмечалась головная боль. Такие побочные эффекты, как артралгия и гриппоподобный синдром, выявлялись реже и составляли 17,8 и 15,4% случаев соответственно. Тошнота встречалась лишь у 14,2 и 11,5% соответственно (*табл. 6, 7*).

Было выявлено, что длительность побочных эффектов чаще всего не превышала 48 ч. У 32,1% пациентов 1-й группы и у 38,4% пациентов 2-й группы побочные эффекты продолжались менее 24 ч.

Также мы сравнивали частоту возникновения побочных эффектов в 1-й и 2-й группах у пациентов с сопутствующей патологией. Изучались группы с такими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, патология желудочно-кишечного тракта. Было выявлено, что частота возникновения и степень выраженности побочных реакций сопоставимы у пациентов с сопутствующей патологией в обеих группах (*табл. 8–11*).

● ***Таблица 6.*** Побочные эффекты, n (%)
● ***Table 6.*** Side effects, n (%)

Симптом	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 26)	p
Лихорадка	16 (57,1%)	16 (61,5%)	0,725131
Миалгия	12 (42,8%)	10 (38,4%)	0,73
Головная боль	15 (53,5%)	13 (50%)	0,778442
Артралгия	5 (17,8%)	4 (15,4%)	0,640103
Гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгия, миалгия, головная боль)	5 (17,8%)	4 (15,4%)	0,640103
Тошнота	4 (14,2%)	3 (11,5%)	0,840697
Рвота	0	0	NaN

● ***Таблица 7.*** Продолжительность побочных эффектов, n (%)
● ***Table 7.*** Duration of side effects, n (%)

Время, ч	1-я группа (n = 28)	2-я группа (n = 26)	p
< 24	9 (32,1%)	10 (38,4%)	0,6575
24–48	16 (57,1%)	14 (53,8%)	0,83285
48–72	3 (10,7%)	2 (7,7%)	0,702493
> 72	0	0	NaN

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным исследований *in vivo* и *in vitro* золедроновая кислота обладает наиболее выраженным антирезорбтивным действием в сравнении с другими БФ, применяемыми в клинической практике [16–18].

Основным фармакологическим эффектом БФ является снижение костного ремоделирования с более выраженным угнетением костной резорбции, чем костеобразования, а также снижение частоты активации ремоделирования. Препараты уменьшают или предупреждают отрицательное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции. Проникая в костную ткань, БФ собираются вокруг остеокластов, создавая высокую концентрацию в лакунах резорбции. В исследованиях *in vitro* было показано, что БФ влияют на глубину лакун резорбции, уменьшая ее. Они широко применяются в терапии ОП и других патологий костей. Именно благодаря этим свойствам БФ являются наиболее важным классом препаратов, применяемых для лечения состояний, характеризующихся чрезмерной активностью остеокластов: болезни Педжета, костных метастазов и постменопаузального ОП [19–22].

● ***Таблица 8.*** Частота возникновения побочных эффектов у пациентов с сахарным диабетом, n (%)
● ***Table 8.*** Frequency of side effects in patients with diabetes mellitus, n (%)

Симптом	1-я группа (n = 14)	2-я группа (n = 11)	p
Лихорадка	6 (42,8%)	7 (63,6%)	0,327935
Миалгия	8 (57,1%)	3 (27,2%)	0,158
Головная боль	9 (64,2%)	7 (63,6%)	0,456
Артралгия	2 (14,3%)	2 (18,2%)	0,8
Гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгия, миалгия, головная боль)	2 (14,3%)	2 (18,2%)	0,8
Тошнота	1 (7,1%)	1 (9,1%)	0,87
Рвота	0	0	NaN

● ***Таблица 9.*** Частота возникновения побочных эффектов у пациентов с гипертонической болезнью, n (%)
● ***Table 9.*** Frequency of side effects in patients with hypertensive disease, n (%)

Симптом	1-я группа (n = 17)	2-я группа (n = 14)	p
Лихорадка	9 (53%)	9 (64,3%)	0,569372
Миалгия	4 (23,5%)	6 (43%)	0,295021
Головная боль	6 (35,3%)	5 (35,7%)	0,957135
Артралгия	3 (17,6%)	2 (14,3%)	0,779378
Гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгия, миалгия, головная боль)	3 (17,6%)	2 (14,3%)	0,779378
Тошнота	1 (5,9%)	0	0,325875
Рвота	0	0	NaN

● ***Таблица 10.*** Частота возникновения побочных эффектов у пациентов с ишемической болезнью сердца, n (%)
● ***Table 10.*** Frequency of side effects in patients with ischemic heart disease, n (%)

Симптом	1-я группа (n = 9)	2-я группа (n = 7)	p
Лихорадка	5 (55,5%)	5 (71,4%)	0,595816
Миалгия	2 (22,2%)	4 (57,1%)	0,220665
Головная боль	4 (44,4%)	3 (42,8%)	0,973080
Артралгия	1 (11,1%)	3 (42,8%)	0,223961
Гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгия, миалгия, головная боль)	1 (11,1%)	3 (42,8%)	0,223961
Тошнота	0	0	NaN
Рвота	0	0	NaN

● ***Таблица 11.*** Частота возникновения побочных эффектов у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, n (%)
● ***Table 11.*** Frequency of side effects in patients with gastrointestinal diseases, n (%)

Симптом	1-я группа (n = 8)	2-я группа (n = 9)	p
Лихорадка	5 (62,5%)	5 (55,5%)	0,803377
Миалгия	3 (37,5%)	6 (66,6%)	0,299354
Головная боль	4 (50%)	4 (44,4%)	0,830957
Артралгия	1 (12,5%)	2 (22,2%)	0,199520
Гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгия, миалгия, головная боль)	1 (12,5%)	2 (22,2%)	0,199520
Тошнота	3 (37,5%)	2 (22,2%)	0,830957
Рвота	0	0	NaN

ОП является тяжелым хроническим заболеванием, терапия которого должна проводиться длительно. В связи с этим нередко на практике возникает проблема приверженности больных лечению, связанная тесным образом с его эффективностью. В 2006 г. завершилось международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование по изучению исходов и снижения частоты переломов у женщин с постменопаузальным ОП, получавших золедроновую кислоту 1 раз в год, – HORIZON (The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly). Всего было рандомизировано 7765 пациенток, из которых 3889 составили группу, получавшую золедроновую кислоту, и 3876 – контрольную группу (плацебо). Рандомизированные в ходе исследования HORIZON пациенты получали 5 мг золедроновой кислоты или плацебо в 150 мл физиологического раствора в течение 15-минутной внутривенной капельной инфузии в начале исследования (день 0), через 12 и 24 мес. наблюдения. Дополнительно все пациентки как основной, так и контрольной группы ежедневно принимали препараты кальция (1000–1500 мг) и витамина D (400–1200 МЕ). Наблюдение продолжалось 3 года и включало ежеквартальные телефонные контакты с пациентками и их визиты в клинику на 6, 12, 24 и 36-м месяце от начала лечения [21, 23].

Среди побочных эффектов, наиболее часто возникающих на фоне применения Акласты, следует отметить в первую очередь повышение температуры тела и гриппоподобные состояния, легко купируемые жаропонижающими и противовоспалительными средствами. Эти явления возникали в первые 3 дня только после первой инфузии у больных, не получавших ранее терапии БФ. К нежелательным явлениям также относят преходящие боли в костях и мышцах, головную боль [24–29].

Поддержка производства дженериков и их использования в клинической практике – одна из стратегических целей Всемирной организации здравоохранения для обеспечения широкого доступа населения к медицинской помощи. Под дженериком следует понимать лекарствен-

ный препарат, предназначенный для возможной замены инновационного лекарственного препарата, выпускаемый без лицензии компании, производящей оригинальный лекарственный препарат, и размещаемый на рынке после окончания срока действия патента. При этом дженерики должны соответствовать тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, которые предъявляются к оригинальным лекарственным препаратам. Появление дженериков БФ позволяет сделать терапию ОП экономически более доступной без значимого ущерба для оказания качественной медицинской помощи [30–32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно нашему исследованию, переносимость генерического препарата золедроновой кислоты Остеостатикс в дозе 5 мг сопоставима с переносимостью оригинального препарата Акласта. Применение качественных дженериков способствует повышению приверженности лечению и, следовательно, профилактике переломов.

Поступила / Received 03.06.2022
Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2022
Принята в печать / Accepted 24.06.2022

Список литературы / References

1. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России.* 2018;24(1):155–168. https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu., Gladkova E.N., Evstigneeva L.P., Ershova O.B. et al. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2018;24(1):155–168. (In Russ.) https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
2. Brown J.P. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(3):544–552. https://doi.org/10.3803/EnM.2021.301.
3. Xu L.H., Adams-Huet B., Poindexter J.R., Maalouf N.M. Determinants of change in bone mineral density and fracture risk during bisphosphonate holiday. *Osteoporos Int.* 2016;27(5):1701–1708. https://doi.org/10.1007/s00198-015-3447-9.
4. Porter J.L., Varacallo M. *Osteoporosis.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441901.
5. Ran S.Y., Yu Q., Chen Y., Lin S.Q. Prevention of postmenopausal osteoporosis in Chinese women: A 5-year, double-blind, randomized, parallel placebo controlled study. *Climacteric.* 2017;20(4):391–396. https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1325459.
6. Heidari M.E. Letter to the Editor about the article "A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk". *Osteoporos Int.* 2019;30(11):2355. https://doi.org/10.1007/s00198-019-05113-4.
7. Nayak S., Greenspan S.L. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. *Osteoporos Int.* 2019;30(4):705–720. https://doi.org/10.1007/s00198-018-4791-3.
8. Jagpal A., Saag K.G. How to use bisphosphonates safely and optimally. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(11):1875–1876. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex384.
9. Moro Álvarez M.J., Neyro J.L., Castañeda S. Vacaciones terapéuticas en osteoporosis: estrategia en el tratamiento a largo plazo con bifosfonatos. *Med Clin (Barc).* 2016;146(1):24–29. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.03.017.
10. Black D.M., Rosen C.J. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;374(3):254–262. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1513724.
11. Rizzoli R. Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? *QJM.* 2011;104(4):281–300. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq259.
12. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S., Lindsay R. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359–2381. https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2.
13. Svedboum A., Hernlund E., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J. et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* 2013;8(1):137. https://doi.org/10.1007/s11657-013-0137-0.
14. Dennison E.M., Cooper C., Kanis J.A., Bruyère O., Silverman S., McCloskey E. et al. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporos Int.* 2019;30(9):1733–1743. https://doi.org/10.1007/s00198-019-05002-w.
15. Kannus P., Sievänen H., Palvanen M., Järvinen T., Parkkari J. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet.* 2005;366(9500):1885–1893. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67604-0.
16. Grima D.T., Papaioannou A., Airia P., Ioannidis G., Adachi J.D. Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:68. https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-68.
17. Ström O., Landfeldt E. The association between automatic generic substitution and treatment persistence with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2012;23(8):2201–2209. https://doi.org/10.1007/s00198-011-1850-4.
18. Green J.R., Müller K., Jaeggi K.A. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res.* 1994;9(5):745–751. https://doi.org/10.1002/jbmr.5650090521.
19. Morin S., Lix L.M., Azimaee M., Metge C., Caetano P., Leslie W.D. Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women. *Osteoporos Int.* 2011;22(9):2439–2448. https://doi.org/10.1007/s00198-010-1480-2.
20. Compston J., Cooper A., Cooper C., Gittoes N., Gregson C., Harvey N. et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017;12(1):43. https://doi.org/10.1007/s11657-017-0324-5.
21. Black D.M., Rosen C.J. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2096–2097. https://doi.org/10.1056/NEJMc1602599.
22. Jiang S.Y., Kaufman D.J., Chien B.Y., Longoria M., Shachter R., Bishop J.A. Prophylactic fixation can be cost-effective in preventing a contralateral bisphosphonate-associated femur fracture. *Clin Orthop Relat Res.* 2019;477(3):480–490. https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000000545.
23. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809–1822. https://doi.org/10.1056/NEJMoa067312.
24. Fuzzell L.N., Richards M.J., Fraenkel L., Stark S.L., Politi M.C. What information can the lay public find about osteoporosis treatment? A descriptive study coding the content and quality of bisphosphonate information on the internet. *Osteoporos Int.* 2019;30(11):2299–2310. https://doi.org/10.1007/s00198-019-05008-4.
25. Park-Wyllie L.Y., Mamdani M.M., Juurlink D.N., Hawker G.A., Gunraj N., Austin P.C. et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA.* 2011;305(8):783–789. https://doi.org/10.1001/jama.2011.190.
26. Gedmintas L., Solomon D.H., Kim S.C. Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2013;28(8):1729–1737. https://doi.org/10.1002/jbmr.1893.
27. Shoback D., Rosen C.J., Black D.M., Cheung A.M., Murad M.H., Eastell R. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society Guideline update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):dgaa048. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048.
28. Eastell R., Walsh J.S., Watts N.B., Siris E. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2011;49(1):82–88. https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.02.011.
29. Yong E.L., Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Med J.* 2021;62(4):159–166. https://doi.org/10.11622/smedj.2021036.
30. Horikawa A., Miyakoshi N., Hongo M., Kasukawa Y., Shimada Y., Kodama H., Sano A. The effects of trends in osteoporosis treatment on the incidence of fractures. *J Osteoporos.* 2021:5517247. https://doi.org/10.1155/2021/5517247.
31. Wysowski D.K., Greene P. Trends in osteoporosis treatment with oral and intravenous bisphosphonates in the United States, 2002–2012. *Bone.* 2013;57(2):423–428. https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.09.008.
32. Chen L.X., Zhou Z.R., Li Y.L., Ning G.Z., Zhang T.S., Zhang D., Feng S.Q. Comparison of bone mineral density in lumbar spine and fracture rate among eight drugs in treatments of osteoporosis in men: a network meta-analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(5):e0128032. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128032.

Информация об авторах:

Шафиева Ирина Алексеевна, к.м.н., врач-ревматолог высшей квалификационной категории, заведующая отделением эндокринологии и остеопороза, Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, проспект Карла Маркса, д. 165б; ifabtdf@yandex.ru

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; главный внештатный специалист по гериатрии, Министерство здравоохранения Самарской области; 443010, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73; osteoporosis@gmail.com

Шафиева Алёна Витальевна, ординатор кафедры факультетской терапии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; alyona.go123@gmail.com

Information about the authors:

Irina A. Shafieva, Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist of the Highest Qualification Category, Head of the Department of Endocrinology and Osteoporosis, Clinics of the Samara State Medical University; 165b, Karl Marx Ave., Samara, 443079, Russia; ifabtdf@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Geriatrics and Age Endocrinology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Chief External Specialist in Geriatrics, Ministry of Health of the Samara Region; 73, Leninskaya St., Samara, 443010, Russia; osteoporosis@gmail.com

Alena V. Shafieva, Resident of the Department of Faculty Therapy, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; alyona.go123@gmail.com