

Золедроновая кислота при остеопорозе и низкоэнергетических переломах, осложняющих его течение

С.С. Родионова , <https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>, rod06@inbox.ru

А.Ф. Колондаев, <https://orcid.org/0000-0002-4216-8800>, klndff@inbox.ru

А.Н. Торгашин, <https://orcid.org/0000-0002-2789-6172>, alexander.torgashin@gmail.com

И.А. Соломянник, <https://orcid.org/0000-0001-5463-9158>, SolomyannikIA@cito-priorov.ru

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова; 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10

Резюме

Золедроновая кислота – аминоксодержащий бисфосфонат третьего поколения, применяется для лечения больных остеопорозом более 15 лет. За эти годы многочисленные экспериментальные и клинические исследования доказали высокую эффективность препарата при остеопорозе как у женщин различных возрастных групп, так и у мужчин при первичном и вторичном остеопорозе, у пациентов с разной выраженностью потери массы костной ткани и степенью риска переломов. Доказано, что внутривенные инфузии золедроновой кислоты приводят к быстрому росту массы костной ткани, существенному снижению риска низкоэнергетических переломов тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости и в целом невертебральных переломов. Тем не менее в последние годы использование препарата значительно снизилось, что связывают как с недостаточной осведомленностью врачей первичного звена о возможностях данного препарата, так и с опасением таких осложнений его применения, как атипичные переломы и остеонекроз челюстных костей. Представленный обзор предназначен для повышения знаний врачей относительно механизма действия золедроновой кислоты, схем назначения препарата при различных формах остеопороза и переломах на его фоне. На приведенном клиническом примере показана способность золедроновой кислоты увеличивать массу не только губчатой, но и кортикальной кости проксимального отдела бедренной кости, что повышает роль золедроновой кислоты в профилактике повторных переломов. Кроме этого, пролонгированный эффект препарата позволяет по достижении терапевтического эффекта снизить частоту назначения по принципу «лекарственных каникул», сократив экономические затраты и медико-социальную нагрузку.

Ключевые слова: золедроновая кислота, бисфосфонаты, остеопороз, низкоэнергетические переломы, профилактика повторных переломов

Для цитирования: Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Торгашин А.Н., Соломянник И.А. Золедроновая кислота при остеопорозе и низкоэнергетических переломах, осложняющих его течение. *Медицинский совет*. 2022;16(21):163–173. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-163-173>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Zoledronic acid for osteoporosis and associated low-energy fractures

Svetlana S. Rodionova , <https://orcid.org/0000-0002-2726-8758>, rod06@inbox.ru

Alexander F. Kolondaev, <https://orcid.org/0000-0002-4216-8800>, klndff@inbox.ru

Alexander N. Torgashin, <https://orcid.org/0000-0002-2789-6172>, alexander.torgashin@gmail.com

Irina A. Solomyannik, <https://orcid.org/0000-0001-5463-9158>, SolomyannikIA@cito-priorov.ru

Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; 10, Priorov St., Moscow, 127299, Russia

Abstract

Zoledronic acid is a third-generation amino-containing BF that has been used to treat patients with osteoporosis for more than 15 years. Over the years, numerous experimental and clinical studies have proven the high efficacy of the drug in osteoporosis, both in women of various age groups, and in men, with primary and secondary osteoporosis, in patients with varying degrees of bone loss and risk of fractures. Intravenous infusions of zoledronic acid have been shown to result in a rapid gain of bone mass, a significant reduction in the risk of low-energy fractures of the vertebrae (spine), proximal femoral and non-vertebral fractures on the whole. However, in recent years, the use of the drug has significantly decreased, which is associated both with the lack of awareness of primary care physicians about the possibilities of this drug, and the fear of such complications of its use as atypical fractures and osteonecrosis of the jaw bones. The presented review aims to increase the knowledge of physicians regarding the mechanism of action of zoledronic acid, the regimens for prescribing the drug in various forms of osteoporosis and fractures against its background. The given clinical example shows the ability of zoledronic acid

(osteostatics) to increase the mass of not only cancellous, but also the cortical bone of the proximal femur, which increases the role of zoledronic acid in the prevention of recurrent fractures. On top of that, the prolonged effect of the drug allows, when the desired therapeutic effect is achieved, to reduce the frequency of prescribing according to the 'drug holiday' principal, decreasing economic expenditures and medical and social burden.

Keywords: zoledronic acid, bisphosphonates, osteoporosis, low-energy fractures, prevention of repeated fractures

For citation: Rodionova S.S., Kolondaev A.F., Torgashin A.N., Solomyannik I.A. Zoledronic acid for osteoporosis and associated low-energy fractures. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(21):163–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-163-173>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Низкая выявляемость остеопороза и отсутствие его лечения у лиц старших возрастных групп – фактор дальнейшего роста количества низкоэнергетических переломов, неудовлетворительных результатов их хирургического лечения и смертности. Диагностика и лечение остеопороза у лиц старших возрастных групп остаются на низком уровне как до перелома, так и в рамках оказания травматолого-ортопедической помощи: по нашим данным, после низкоэнергетического перелома проксимального отдела бедренной кости патогенетическое лечение остеопороза назначается в единичных случаях. В то же время инициация лечения остеопороза даже после случившегося перелома в настоящее время рассматривается как составляющая оказания качественной травматолого-ортопедической помощи.

В основе развития остеопороза лежит преобладание активности остеорезорбции над костеобразованием в процессе ремоделирования костной ткани, что ведет к истончению и перфорации костных трабекул, уменьшению их взаимосвязанности друг с другом, повышению пористости кортикального слоя, изменению свойств матрикса, в итоге – к ухудшению механической прочности и переломам. Антираезорбтивная терапия в этой ситуации является одним из патогенетически обоснованных методов лечения остеопороза и профилактики переломов.

Наиболее распространенными антирезорбтивными препаратами в последние десятилетия являются бисфосфонаты (БФ) – структурные аналоги неорганического пирофосфата. БФ, как и пирофосфат, имеют крайне высокое сродство к гидроксиапатиту, но не расщепляются в организме человека, что обуславливает их пролонгированный клинический эффект. Кроме того, в структуре БФ присутствуют присоединенные к атому углерода дополнительные боковые цепи, химические группы или атомы, которые не только влияют на степень сродства к гидроксиапатиту, но и определяют их фармакологические особенности. В настоящее время для лечения остеопороза преимущественно используются аминоксодержащие БФ [1]. Захват аминоксодержащих БФ остеокластами приводит к блокированию фермента фарнезилпирофосфатсинтетазы, относящейся к мевалонатному биосинтетическому пути (один из базовых для функционирования клеток эукариот). В результате нарушается функция и значитель-

но меняется микроскопическая картина остеокластов – теряется их активность, образуются крупные неактивные клетки с пикнотическими ядрами, страдает цитоскелет, наступает апоптоз, угнетается процесс формирования остеокластов из их предшественников. В результате резорбция костной ткани в зоне накопления БФ резко ослабевает [1, 2].

Влияние БФ на остеобласты и остеоциты, клетки, связанные с процессом костеобразования, изучено преимущественно *in vitro*. Показано, что в низких концентрациях они активизируют пролиферацию и созревание остеобластов, в то время как в высоких концентрациях оказывают на эти клетки, так же как и на остеокласты, цитотоксический эффект. В концентрациях на три порядка меньше, чем необходимо для антирезорбтивного эффекта на остеокласты, БФ обладают антиапоптотическим воздействием на остеоциты, самые многочисленные клетки костной ткани, участвующие в процессах ремоделирования и формирования костной массы. По мнению некоторых авторов, БФ, в частности золедроновая кислота, нарушают взаимодействие между остеобластами и остеоцитами, что должно приводить к стимулированию костеобразования. Однако эта точка зрения не подтверждена клиническими данными, которые могли бы оценить терапевтическую роль данного механизма действия БФ [3, 4].

Наибольшим, по сравнению с другими распространенными БФ, сродством к гидроксиапатиту и максимальным ингибирующим воздействием на фарнезилпирофосфатсинтетазу обладает золедроновая кислота – аминоксодержащий БФ 3-го поколения, широко используемый при лечении пациентов с нулевых годов XXI в. Препарат вводится внутривенно капельно и быстро связывается в костной ткани. Оставшаяся несвязанной с костью золедроновая кислота (в количестве 39–45% от введенной) не метаболизируется и, сравнительно слабо связываясь с белками плазмы крови (на 43–55%), не влияет на работу ферментных систем печени, быстро выводится почками, с периодами полувыведения $T_{1/2}$ 0,24 ч и 1,87 ч. Однако при совместном назначении с нефротоксическими лекарствами или диуретиками препарат должен вводиться при условии достаточной гидратации пациента, т. к. возможен нефротоксический эффект. Инфузии противопоказаны при снижении клиренса креатинина до 35 мл/мин [5].

Через 4 ч после инфузии в крови остается менее 10% препарата. Выведение золедроновой кислоты, связанной

с костной тканью, происходит очень медленно, что обусловлено ее повторной адсорбцией в участках ремоделирования ввиду высокой степени аффинности к гидроксипатиту. Именно повторная абсорбция обеспечивает пролонгированный клинический эффект золедроновой кислоты, сохраняющийся годы после введения.

Инфузия золедроновой кислоты у части пациентов сопровождается в течение первых 2–4 сут. более или менее выраженным гриппоподобным синдромом. Показано, что ингибирование аминокислотами БФ фарнезилпирофосфатсинтетазы стимулирует продукцию моноцитами периферической крови изопентенилпирофосфата, приводящего к активации гамма-дельта-T и CD14⁺-лимфоцитов. Гипертермическая реакция, слабость, недомогание, боли в теле развиваются вследствие выброса мононуклеарами воспалительных цитокинов (интерферон-гамма, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли альфа). Эти проявления хорошо купируются нестероидными противовоспалительными средствами, но не глюкокортикоидами [6]. В целом частота серьезных побочных эффектов препарата не отличается от таковой для плацебо [5].

Как и остальные антирезорбтивные препараты, золедроновая кислота назначается при условии коррекции гипокальциемии с одновременным устранением недостаточности витамина D₃.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

Костная ткань – основная мишень золедроновой кислоты в организме, поэтому ее инвазивное исследование представляет особую ценность для оценки эффективности и побочных влияний препарата.

Гистоморфометрические исследования биоптатов костной ткани из крыла подвздошной кости после 3-летнего лечения пациенток с постменопаузальным остеопорозом золедроновой кислотой выявили снижение скорости ремоделирования в среднем на 63%, не было обнаружено морфологических проявлений адинамичной кости и нарушения процесса минерализации костной ткани [7].

Еще одним методом объективной оценки антирезорбтивной активности БФ является изучение динамики биохимических маркеров костного метаболизма, что было доказано в клинических исследованиях с включением тысяч пациентов.

По результатам многоцентрового двойного слепого исследования после однократного внутривенного введения 5 мг золедроновой кислоты уже через 1 нед. отмечалось резкое снижение показателей маркеров остеорезорбции до минимального уровня, которые впоследствии очень слабо росли на протяжении последующих 6 мес. наблюдения: так, концентрация N-терминального телопептида коллагена I типа в моче сократилась с 46,1 нМоль эквивалентов костного коллагена/мМоль креатинина до 15,2 (в 3,0 раза). В отличие от показателей резорбции, уровень маркеров костеобразования регрессировал гораздо медленнее. Величина активности костного изофермента

щелочной фосфатазы крови достигла минимальных значений только через 12 нед. и затем не менялась на протяжении 6 мес. исследования, оставаясь в пределах референсных для пременопаузы показателей [8, 9].

Авторы работы отмечают значительно более быстрые изменения биохимических маркеров остеорезорбции и костеобразования при внутривенном капельном введении препарата по сравнению с пероральным приемом. В группе сравнения, где больные получали таблетированный аминокислотный бисфосфонат алендронат, минимальный уровень N-терминального телопептида коллагена I типа был достигнут только через 3 мес. [10].

По результатам международного многоцентрового исследования HORIZON PFT проводилась оценка динамики маркеров остеорезорбции и костеобразования в ходе 3-кратного введения золедроновой кислоты с интервалом в 1 год у пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Отмечено стойкое и стабильное снижение уровней β-формы C-терминального телопептида коллагена I типа, костного изофермента щелочной фосфатазы и N-терминального пропептида проколлагена I типа сыворотки крови (соответственно, на 59, 30 и 58% через 1 год и на 51, 30 и 56% через 3 года от начала лечения) [9].

Дополнительно была исследована динамика биохимических показателей по окончании терапии золедроновой кислотой на протяжении последующих 3 лет. Отмечено, что после отмены препарата происходит небольшой, очень медленный рост величин маркеров ремоделирования костной ткани, максимально – для N-терминального пропептида проколлагена I типа (на 33%), при этом они оставались намного меньше исходных значений. Продолжение лечения в течение 6 лет не приводило к их дальнейшему снижению [11].

Аналогичное сравнение между группами пациентов, получавших золедроновую кислоту на протяжении 6 лет и 9 лет, не выявило существенной разницы в величине маркеров остеорезорбции и костеобразования [12].

По результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии использование золедроновой кислоты при постменопаузальном остеопорозе приводит к существенному приросту массы костной ткани как поясничного отдела позвоночника, так и проксимального отдела бедренной кости. В исследовании HORIZON PFT через год от начала лечения прирост минеральной плотности кости (МПК) в поясничных позвонках через один год составил 3,88%, через два года – 5,76%, через три года – 6,95%. Аналогичные показатели прироста МПК для проксимального отдела бедренной кости – 2,83, 3,72 и 4,15% [8].

В случае продолжения лечения на протяжении еще трех лет отмечался более медленный, но существенный прирост МПК в поясничных позвонках, тогда как в проксимальном отделе бедренной кости он резко замедлялся и составил всего 0,24%. При отмене препарата масса костной ткани проксимального отдела бедренной кости в течение 3 лет снижалась медленно (на 0,8%), хотя и достоверно по отношению к группе больных, продолжавших лечение. Разница в изменении МПК поясничных позвонков между группами пациенток была более

выраженной (2,03%), тем не менее масса костной ткани в поясничном отделе позвоночника при отсутствии терапии в период между 3-м и 6-м годами, в отличие от бедренной кости, не снизилась [11]. В группах сравнения, где больные получали терапию в течение 6 и 9 лет, разница в динамике МПК проксимального отдела бедренной кости к 9-летнему сроку наблюдения была недостоверной [12].

Главной целью лечения пациентов с остеопорозом является снижение риска переломов. По результатам исследования HORIZON PFT вклад прироста массы костной ткани в снижение риска переломов тел позвонков составил 40%, а невертебральных переломов – 61% [13].

Известно, что устойчивость костной ткани к переломам определяется не только ее массой, но и не в меньшей степени микроархитектоникой, качеством костного матрикса, особенностями минерализации. Изучение структуры костной ткани с помощью микро-КТ у овариэктомированных мышей с остеопорозом показало положительное влияние золедроновой кислоты на морфометрические параметры и микроархитектонику. По сравнению с контрольной группой отмечались меньшая порозность костной ткани, большая упорядоченность костных трабекул, значительно более высокие показатели трабекулярного объема, толщины и числа трабекул [14].

Влияние золедроновой кислоты на механическую прочность (методом наноиндентирования) было показано при экспериментальном остеопорозе у овец. Отмечено достоверное увеличение твердости и жесткости костных трабекул не только по сравнению с контрольной группой, но и со здоровыми животными. Авторы объясняют улучшение прочностных свойств костных трабекул как увеличением их толщины в ходе лечения, так и накоплением препарата с восстановлением костной структуры в зоне, наиболее чувствительной к микрповреждениям [15].

Вышеприведенные экспериментальные данные подтверждены результатами клинических исследований. Так, при постменопаузальном остеопорозе введение золедроновой кислоты трижды с интервалом в 1 год (по данным исследования биопсийного материала) улучшает соотношение минеральной и органической составляющей, повышает зрелость костной ткани, что является важным свидетельством повышения ее механической прочности [16, 17], что снижает риск низкоэнергетических переломов.

У больных с постменопаузальным остеопорозом риск переломов тел позвонков достоверно снижается уже через 1 год после первого введения 5 мг золедроновой кислоты [8]. В многоцентровом рандомизированном исследовании ZONE через 2 года от начала лечения риск переломов тел позвонков снизился на 65%, невертебральных – на 45% [18]. По результатам исследования HORIZON PFT через 3 года лечения риск вертебральных переломов сократился на 70%, проксимального отдела бедренной кости – на 41%, невертебральных в целом – на 25% [8].

Последующий метаанализ ряда работ, касающихся влияния золедроновой кислоты на риск переломов различных локализаций в ходе лечения остеопороза, включивший 13 335 больных, подтвердил достоверное сниже-

ние частоты вертебральных переломов в среднем на 57%, переломов проксимального отдела бедренной кости – на 24%, невертебральных переломов – на 25% [19].

Прекращение лечения после 3-летнего курса золедроновой кислоты в течение 3 лет не привело к значимому росту риска невертебральных переломов и переломов проксимального отдела бедренной кости, тогда как частота переломов тел позвонков достоверно увеличилась ($P = 0,035$) на фоне небольшого роста маркеров остеорезорбции и снижения МПК проксимального отдела бедренной кости, несмотря на стабильную величину МПК поясничных позвонков. Продолжение терапии до 6 лет сопровождалось дополнительным снижением риска переломов тел поясничных позвонков [11].

ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КАНИКУЛ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Проведенными исследованиями показано, что максимальный эффект препарата достигается между 3 и 6 годами лечения, выходя на плато, после чего его применение в прежней дозировке у многих пациентов не является целесообразным, и в этот период рекомендуется прерывать лечение по принципу лекарственных каникул [20, 21].

Анализ экономической эффективности лечения постменопаузального остеопороза в когорте также показал преимущества трехлетнего курса инфузий золедроновой кислотой с последующим 3-летним перерывом по сравнению с непрерывным 6-летним лечением [22].

Кроме того, отмечено, что при длительном приеме лекарства в костной ткани замедляется ремоделирование, в отдельных случаях это замедление сопровождается накоплением микротрещин и повышением риска развития стрессовых атипичных переломов диафиза бедренной кости [23, 24]. Описаны подобные атипичные переломы и иных локализаций [25]. По результатам обследования 196 129 больных частота атипичных переломов составила 0,1%, однако риск их развития повышался с длительностью приема БФ. Так, при 3–5-летнем непрерывном лечении величина ОР атипичного перелома составила 8,9; более 8 лет – 43,5. Чаще атипичные переломы бедренной кости происходили у лиц азиатского происхождения, ОР = 4,8. По расчетам, в общей когорте среди европеоидов после 3 лет лечения БФ на 149 предотвращенных переломов проксимального отдела бедренной кости пришлось 2 возникших атипичных, среди лиц азиатского происхождения на 91 предотвращенный – 8 атипичных переломов [26].

Необходимо принять к сведению и тот факт, что длительный прием антирезорбтивных препаратов – не единственная причина возникновения атипичных переломов. Важными факторами риска атипичных переломов также являются прием глюкокортикоидов, исходные деформации бедренной кости, избыточный вес, химиотерапия, генетическая предрасположенность [26, 27].

Остеонекроз челюстных костей – еще одно редкое осложнение длительного лечения остеопороза

антирезорбтивными препаратами, включая БФ. Часто это осложнение провоцируется вмешательствами на ротовой полости [28]. В то же время при экспериментальном остеопорозе у кроликов однократное введение золедроновой кислоты перед экстракцией зуба способствовало более быстрому восстановлению окружающей костной ткани, сопровождаемая ростом уровня костного морфогенетического протеина 2 и фактора некроза опухоли альфа [29]. Однако длительное введение антирезорбтивных препаратов экспериментальным животным приводило к обратному эффекту: при морфологическом исследовании обнаруживались задержка восстановления костной ткани, зоны остеонекроза и воспаления [30].

Среди пациентов с остеопорозом в пересчете на 10 000 пациенто-лет частота ассоциированного с приемом бисфосфонатов остеонекроза челюстных костей составила всего 4,5. Тем не менее увеличение длительности приема БФ и их дозировки сопровождается значимым ростом риска указанного осложнения и требует внимательного отношения к нему со стороны стоматологов [28, 31].

Другими важными факторами риска остеонекроза, как и атипичных переломов, являются прием глюкокортикоидов, химиотерапия, сахарный диабет, заболевания периодонта и зубов, генетическая предрасположенность [28, 32, 33].

Таким образом, использование лекарственных каникул при лечении остеопороза золедроновой кислотой кажется обоснованным с различных позиций. Однако у многих больных перерыв в лечении может привести к увеличению риска переломов, непосредственно связанных с остеопорозом [34]. Имеются доказательства, что доля атипичных переломов гораздо меньше числа низкоэнергетических переломов, предотвращенных назначением антирезорбтивных препаратов [35]. В этой связи у пациентов с сохраняющимся после 3-летнего курса высоким риском перелома или произошедшими после этого срока переломами рекомендуется продолжать лечение золедроновой кислотой как минимум до 6 лет. В ходе лекарственных каникул для принятия решения о возобновлении терапии целесообразна повторная оценка риска переломов [21].

Помимо высокого риска переломов, основанием для продолжения терапии считается сниженный до $-2,5$ SD и более по T-критерию показатель МПК проксимального отдела бедренной кости [35]. Некоторые авторы предлагают использовать для выбора показаний к продлению или прерыванию лекарственных каникул мониторинг динамики биохимических маркеров ремоделирования костной ткани, которые снижаются раньше по сравнению с изменениями МПК [36].

Следует также учитывать, что недостаточная приверженность пациента лечению (т. е. пропуск ежегодных инфузий препарата) не позволяет использовать рекомендуемую с позиций экономической эффективности схему «3 года лечение – 3 года перерыв» и требует индивидуального подхода [37].

В целом показания к выбору длительной непрерывной терапии или прерывистых курсов, сроков проведения и критериев прекращения/возобновления лечения

требуют дальнейшего изучения ввиду сравнительно небольшого числа доказательных исследований и, соответственно, довольно ограниченной имеющейся на сегодня достоверной информации [38].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ЛИЦ СТАРШЕ 75 ЛЕТ

В ходе многоцентрового исследования изучена эффективность 3-летнего применения золедроновой кислоты при остеопорозе у больных старше 75 лет. Отмечены выраженное снижение активности биохимических маркеров ремоделирования костной ткани и рост МПК поясничных позвонков и проксимального отдела бедренной кости. Не было обнаружено значимых различий в динамике этих показателей в возрастных группах моложе и старше 75 лет. Через 3 года от начала лечения снижение риска переломов тел позвонков и невертебральных переломов составило, соответственно, 66% и 27% и также существенно не отличалось от группы более молодых больных.

Однако снижение риска переломов проксимального отдела бедренной кости было не столь отчетливым и составило 18%, не достигнув в сравнительно ограниченном по когорте исследовании уровня достоверности. Авторы связывают такой результат со значительным влиянием на риск переломов этой локализации у пожилых лиц иных факторов – коморбидности и саркопении, ведущих к увеличению частоты падений [39].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОПОРОЗОМ

Наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе является одним из ведущих факторов повышения риска последующих переломов. В связи с этим важна оценка эффективности использования золедроновой кислоты в профилактике повторных переломов.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 2 127 пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости, со средним сроком наблюдения 1,9 года, золедроновая кислота назначалась после оперативного вмешательства. В группе больных, начавших получать инфузии препарата в срок от 2 нед. до 3 мес. после операции, отмечены выраженный прирост МПК проксимального отдела контралатеральной бедренной кости, достоверное снижение риска вертебральных, невертебральных и переломов проксимального отдела бедренной кости (на 53, 44 и 48% соответственно). Кроме того, авторы отмечают достоверное снижение смертности на 28% по сравнению с группой плацебо [40].

В экспериментальных работах показано влияние приема БФ на процесс консолидации переломов вследствие их накопления в метаболически активной костной ткани. В исследовании на овариэктомированных животных обнаружено, что аминокислотосодержащие БФ увеличивают массу костной мозоли и толщину кортикального слоя,

способствуя сращению. В то же время отмечено выраженное угнетение ремоделирования костной ткани в зоне перелома, что, по мнению авторов, может привести к неблагоприятному эффекту в случае замедленной консолидации [41, 42].

Метаанализ 20 работ, посвященных остеоинтеграции имплантатов животным при экспериментальном остеопорозе, показал положительное влияние золедроновой кислоты на площадь контакта, массу периимплантной кости, что в клинических условиях может способствовать улучшению результатов остеосинтеза и эндопротезирования при остеопорозе [43].

В метаанализе 16 клинических исследований, включивших 5 022 больных остеопорозом с переломами и остеотомиями, отмечено отсутствие отрицательного влияния БФ на скорость сращения переломов, что дает основание рекомендовать их назначение в послеоперационном периоде [44].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ УМЕРЕННО СНИЖЕННОЙ МАССЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

В последние годы изучена эффективность использования золедроновой кислоты не только при остеопорозе, сопровождающемся выраженным уменьшением МПК, но и у пациентов с умеренно сниженной (по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) массой костной ткани, т. к. у значительной части пациентов с потерей МПК от -1 до -2,5 SD по Т-критерию отмечен повышенный риск низкоэнергетических переломов. Использование БФ в этой группе пациентов направлено на предотвращение переломов [45].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании среди пациенток в постменопаузе с остеопенией показано, что назначение золедроновой кислоты 1 или 2 раза с интервалом в 12 мес. привело к выраженному снижению показателей биохимических маркеров ремоделирования костной ткани и существенному приросту МПК поясничных позвонков и проксимального отдела бедренной кости [46].

В 6-летнем исследовании у 2 000 пациенток старшей возрастной группы с остеопенией инфузии золедроновой кислоты в дозировке 5 мг каждые 18 мес. привели к достоверному сокращению риска переломов тел позвонков на 55%, невертебральных – на 34%. По результатам работы лечение было одинаково эффективным как при большом, так и умеренном исходном риске переломов и не отличалось, по литературным данным, от пациентов с высокой степенью снижения МПК [45].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ У МУЖЧИН

Несмотря на меньшую распространенность остеопороза у мужчин, чем у женщин, его последствия весьма значимы: так, от 30% до 40% всех низкоэнергетических переломов приходится именно на мужчин, а их вероятность после 50 лет составляет 13–30%.

В лечении мужчин с высоким риском переломов на фоне остеопороза БФ в настоящее время остаются основными препаратами [47]. В многоцентровом исследовании при остеопорозе у мужчин двухлетнее использование золедроновой кислоты с интервалом в 1 год сопровождалось выраженным и быстрым снижением биохимических показателей резорбции костной ткани (β -формы С-терминального телопептида коллагена I типа, N-терминального телопептида коллагена I типа), достоверным ростом МПК поясничных позвонков, проксимального отдела и шейки бедренной кости. Увеличение МПК отмечено уже через 6 мес. от первой инфузии и продолжилось к 24-му мес. от начала лечения [48].

В аналогичной работе прослежено влияние золедроновой кислоты при остеопорозе у мужчин на риск переломов. По результатам исследования, выполненного на группе из 1 199 человек, через 2 года от начала лечения риск переломов тел позвонков снизился на 67%. Также показано достоверное сокращение риска переломов тел позвонков уже через 1 год от начала лечения и уменьшение риска прогрессирования снижения высоты ранее компрессированных тел позвонков. В работе отмечено отсутствие влияния уровня тестостерона крови на исходный уровень, динамику биохимических маркеров и МПК в ходе лечения пациентов золедроновой кислотой, что свидетельствует об эффективности препарата также и при вторичном остеопорозе на фоне гипогонадизма [49].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ВТОРИЧНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

Важным фактором риска развития вторичного остеопороза и низкоэнергетических переломов является прием глюкокортикоидов. Длительное использование 15 мг и более преднизолона в день повышает риск переломов тел позвонков вдвое, проксимального отдела бедренной кости в 1,6 раза, а частота морфометрически выявляемых при этом компрессионных переломов тел позвонков достигает 30–40%. В терапии глюкокортикоид-индуцированного остеопороза по-прежнему ведущее место занимают БФ [50].

Cochrain проведен анализ 27 научных работ, касающихся лечения 3 075 пациентов с остеопорозом, индуцированным глюкокортикоидами. Доказано, что в целом прием БФ сопровождается существенным ростом МПК поясничных позвонков (3,5%) и проксимального отдела бедренной кости (2,06%) спустя 12 мес., риск переломов тел позвонков к этому сроку сократился на 43% [51].

Результаты однократной инфузии 5 мг золедроновой кислоты пациентам, принимающим глюкокортикоиды, изучены в многоцентровом исследовании в течение 12 мес. Введение препарата сопровождалось быстрым снижением уровней маркеров ремоделирования костной ткани. Через 12 мес. отмечено достоверное и выраженное повышение МПК в группе пациентов, получающих глюкокортикоиды более 3 мес.: поясничных позвонков – на 4,06%, шейки бедренной кости и ее проксимального отдела – на 1,45% и 1,65%. Динамика изменения величин

биохимических показателей и МПК была существенно быстрее, чем в случае использования перорального БФ в группе сравнения [52].

Ревматоидный артрит в значительном числе случаев приводит к развитию остеопороза из-за активации процесса остеорезорбции провоспалительными цитокинами. Одновременно с этим отмечается снижение уровня остеокальцина и рост склеростина, сопровождаемые угнетением костеобразования. Курсы глюкокортикоидов, нередко назначаемые пациентам, усугубляют течение остеопороза. Поражение суставов и саркопения повышают частоту падений и переломов. Риск переломов при ревматоидном артрите в целом повышен в 1,5 раза, компрессионных переломов тел позвонков – в 2 раза и увеличивается при тяжелом течении заболевания до 6,5 раза. Компрессионные переломы тел позвонков отмечены у 36% пациентов с ревматоидным артритом. Хотя на первом месте в лечении больных ревматоидным артритом стоит необходимость добиться снижения активности заболевания с помощью базисных или генно-инженерных биологических препаратов, своевременно выполненные оценка риска перелома и диагностика остеопороза у этих пациентов позволяют назначить необходимую им остеотропную терапию [53]. Показано, что инфузия 5 мг золедроновой кислоты при остеопорозе у пациентов с ревматоидным артритом через 12 мес. приводит к значительному достоверному приросту МПК поясничных позвонков и шейки бедренной кости (на 17,6–19,7%), более выраженному, по сравнению с контрольной группой, получавшей только специальное лечение (метотрексат), и существенному снижению риска переломов при оценке по FRAX [54].

Кроме того, препарат положительным образом воздействует и на восстановление функции пораженных суставов: развитие новых субхондральных эрозий на кисти после однократного введения 5 мг золедроновой кислоты через 26 нед., по данным МРТ-исследования, сокращалось на 61% [55].

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Эффективность антирезорбтивных препаратов при лечении остеопороза в комбинации с препаратами кальция и нативным витамином D достоверно возрастает [56]. Тем не менее ряд работ свидетельствует о преимуществах в комбинированном использовании БФ и активных метаболитов витамина D3 [57, 58].

Выявлено, что совместное назначение золедроновой кислоты и альфакальцидола крысам при экспериментальном остеопорозе сопровождается более выраженным положительным воздействием на микроархитектуру губчатой и кортикальной костной ткани, чем монотерапия. Требуются клинические работы, посвященные изучению эффективности комбинированной терапии остеопороза золедроновой кислотой и активными метаболитами витамина D [59, 60].

Прекращение терапии остеопороза деносуабаом приводит к быстрой потере достигнутого прироста МПК

и повторному росту риска переломов. Даже однократная инфузия золедроновой кислоты в этой ситуации позволяла предотвратить либо уменьшить негативный эффект отмены деносуаба и достичь долговременного положительного результата [61, 62].

Комбинированное использование анаболических и антирезорбтивных остеотропных препаратов, нацеленное на достижение синергетического эффекта, в последние годы получило клиническую оценку. Показано, что назначение антирезорбтивных препаратов после терапии ритарида, абалопаратида или ромосозумаба позволяет увеличить прирост МПК и дополнительно снизить риск переломов тел позвонков [63]. Совместное использование золедроновой кислоты и ритарида также сопровождалось повышением эффективности лечения по сравнению с монотерапией, однако требуется проведение дополнительных клинических исследований, затрагивающих как вопросы эффективности, так и доступности комбинированной терапии [64, 65].

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Эффективность лекарственной терапии больных с остеопорозом во многом определяется степенью их приверженности проводимому лечению. Недостаточная комплаентность является весьма значимой, комплексной, во многом нерешенной личностной, психологической, медико-социальной и в не меньшей степени организационной проблемой. Так, в случае ежедневного перорального приема число регулярно получающих препарат пациентов быстро снижается, иногда ниже 50%, что отрицательно сказывается на результатах лечения. Увеличение интервалов между получением препарата позволяет существенно повысить его регулярность в общей популяции [66, 67].

Внутривенное введение препаратов, по сравнению с пероральным приемом, дает возможность более полноценно осуществлять контроль за соблюдением пациентами назначенной терапии. Показано, что внутривенное введение золедроновой кислоты с частотой 1 раз в год дает возможность добиться максимальной приверженности терапии и является преимуществом перед многими другими препаратами, используемыми для лечения остеопороза. Имеющиеся побочные эффекты золедроновой кислоты либо редки, либо (как гриппоподобный синдром) легко купируются и существенно не влияют на приверженность лечению [68, 69].

Однако этот потенциал может полностью реализоваться лишь при соответствующей медико-социальной и организационной работе, требующей необходимой инфраструктуры, затрат времени и финансов [66, 69].

В то же время невозможность добиться полной приверженности в определенной мере компенсируется пролонгированным эффектом аминокислотосодержащих БФ, что является одним из их преимуществ по сравнению с другими группами остеотропных препаратов. Так, в ограниченном по числу участников исследовании назначение

золедроновой кислоты дважды с интервалом в 5,5 лет позволило добиться к концу 11-летнего периода наблюдения достоверного роста МПК в поясничных позвонках на 3,8% и стабилизировать массу костной ткани в проксимальном отделе бедренной кости [70].

Сравнительный анализ экономической эффективности лечения остеопороза, выполненный в различных странах в последние годы, показал, что золедроновая кислота является одним из наиболее перспективных препаратов не только в связи с быстро достигаемым выраженным положительным влиянием на риск как вертебральных, так и невертебральных переломов в целом и переломов проксимального отдела бедренной кости, длительным отсроченным действием, но и за счет высокой комплаентности, выгодного соотношения «затраты – эффективность», особенно в случае использования дженериков [71–74], которые в нашей стране используются все чаще.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В качестве иллюстрации эффективности золедроновой кислоты при низкоэнергетических переломах у пациентов старших возрастных групп приводим клиническое наблюдение. Пациентке 75 лет с низкоэнергетическим переломом проксимального отдела правой бедренной кости была выполнена операция эндопротезирования. В анамнезе: перелом лучевой кости 7 лет назад, лечение перелома консервативное, сахарный диабет 2-го типа. Диагноз остеопороза впервые поставлен в травматологическом стационаре (основание – низкоэнергетический характер перелома проксимального отдела бедренной кости в совокупности с данными анамнеза). С 3-го дня после операции эндопротезирования назначен альфакальцидол в дозе 0,75 мкг и препараты кальция в суточной дозе 1 000 мг на длительный срок как базисная терапия перелома, возникшего на фоне остеопороза. При контрольном осмотре через 1 мес. выполнена рентгеновская денситометрия проксимального отдела левой (без перелома и эндопротеза)

бедренной кости (с использованием специального программного обеспечения HSA™, денситометр Hologic) для оценки толщины кортикального слоя. В этот же день внутривенно введена золедроновая кислота 5 мг (препарат Остеостатикс). Реакции на введение препарата не отмечено. При повторной рентгеновской денситометрии проксимального отдела бедренной кости (с использованием той же программы) через 12 мес. после введения препарата и постоянного приема препаратов базисной терапии отмечено достоверное увеличение толщины кортикального слоя в области шейки (0,170 0 г/см² против 0,16200 г/см²). Положительная динамика МПК кортикальной кости, учитывая ее роль в риске развития перелома, подтверждает эффективность препаратов золедроновой кислоты для профилактики повторных переломов, включая лиц старших возрастных групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что внутривенные инфузии золедроновой кислоты приводят к быстрому росту массы костной ткани, существенному снижению риска низкоэнергетических переломов тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости и в целом невертебральных переломов. Пролонгированный эффект препарата позволяет по достижении терапевтического эффекта снизить частоту назначения по принципу «лекарственных каникул», сократив экономические затраты и медико-социальную нагрузку.

В то же время появление дженериков поднимает новые вопросы, касающиеся комбинированного и интермиттированного лечения, экономического обоснования схем их применения в различных странах, что требует продолжения экспериментальных и клинических исследований, основанных на современных принципах доказательной медицины.



Поступила / Received 22.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.08.2022

Принята в печать / Accepted 11.08.2022

Список литературы / References

- Russell R.G. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011;49(1):2–19. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022>.
- Rogers M.J., Mönkkönen J., Munoz M.A. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone*. 2020;139:115493. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115493>.
- Pazianas M., van der Geest S., Miller P. Bisphosphonates and bone quality. *Bonekey Rep*. 2014;3:529. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2014.24>.
- Cui P., Liu H., Sun J., Amizuka N., Sun Q., Li M. Zoledronate promotes bone formation by blocking osteocyte-osteoblast communication during bone defect healing. *Histol Histopathol*. 2018;33(1):89–99. <https://doi.org/10.14670/HH-11-893>.
- Dhillon S. Zoledronic Acid (Reclast®, Aclasta®): A review in osteoporosis. *Drugs*. 2016;76(17):1683–1697. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0662-4>.
- Takimoto R., Suzawa T., Yamada A., Sasa K., Miyamoto Y., Yoshimura K. et al. Zoledronate promotes inflammatory cytokine expression in human CD14-positive monocytes among peripheral mononuclear cells in the presence of γδ T cells. *Immunology*. 2021;162(3):306–313. <https://doi.org/10.1111/imm.13283>.
- Recker R.R., Delmas P.D., Halse J., Reid I.R., Boonen S., García-Hernandez P.A. et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res*. 2008;23(1):6–16. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070906>.
- 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>.
- Delmas P.D., Munoz F., Black D.M., Cosman F., Boonen S., Watts N.B. et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2009;24(9):1544–1551. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090310>.
- Saag K., Lindsay R., Kriegman A., Beamer E., Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone*. 2007;40(5):1238–1243. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.01.016>.

11. Black D.M., Reid I.R., Boonen S., Bucci-Rechtweg C., Cauley J.A., Cosman F. et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):243–254. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1494>.
12. Black D.M., Reid I.R., Cauley J.A., Cosman F., Leung P.C., Lakatos P. et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):934–944. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2442>.
13. Jacques R.M., Boonen S., Cosman F., Reid I.R., Bauer D.C., Black D.M., Eastell R. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27(8):1627–1634. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1644>.
14. Shuai B., Shen L., Yang Y., Ma C., Zhu R., Xu X. Assessment of the impact of zoledronic acid on ovariectomized osteoporosis model using micro-CT scanning. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0132104. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132104>.
15. Burkett J.C., Brooks D.J., MacLeay J.M., Baker S.P., Boskey A.L., van der Meulen M.C. Variations in nanomechanical properties and tissue composition within trabeculae from an ovine model of osteoporosis and treatment. *Bone.* 2013;52(1):326–36. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.10.018>.
16. Gamsjaeger S., Buchinger B., Zwettler E., Recker R., Black D., Gasser J.A. et al. Bone material properties in actively bone-forming trabeculae in postmenopausal women with osteoporosis after three years of treatment with once-yearly zoledronic acid. *J Bone Miner Res.* 2011;26(1):12–18. <https://doi.org/10.1002/jbmr.180>.
17. Gamsjaeger S., Hofstetter B., Zwettler E., Recker R., Gasser J.A., Eriksen E.F. et al. Effects of 3 years treatment with once-yearly zoledronic acid on the kinetics of bone matrix maturation in osteoporotic patients. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):339–347. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2202-8>.
18. Nakamura T., Fukunaga M., Nakano T., Kishimoto H., Ito M., Hagino H. 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;28(1):389–398. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3736-y>.
19. Wang C. Efficacy and safety of zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ther.* 2017;24(5):e544–e552. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000415>.
20. Anagnostis P., Stevenson J.C. Bisphosphonate drug holidays – when, why and for how long? *Climacteric.* 2015;18(Suppl. 2):32–38. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1099092>.
21. Anagnostis P., Paschou S.A., Mintziros G., Ceausu I., Depypere H., Lambrinoudaki I. et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas.* 2017;101:23–30. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.008>.
22. Nayak S., Greenspan S.L. Cost-effectiveness of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment before bisphosphonate holiday for women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(1):229–238. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06010-5>.
23. Ma S., Goh E.L., Jin A., Bhattacharya R., Boughton O.R., Patel B. et al. Long-term effects of bisphosphonate therapy: perforations, microcracks and mechanical properties. *Sci Rep.* 2017;7:43399. <https://doi.org/10.1038/srep43399>.
24. Lloyd A.A., Gludovatz B., Riedel C., Luengo E.A., Saiyed R., Marty E. et al. Atypical fracture with long-term bisphosphonate therapy is associated with altered cortical composition and reduced fracture resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(33):8722–8727. <https://doi.org/10.1073/pnas.1704460114>.
25. Heo Y.M., Park S.E., Cha S.M., Shin H.D., Choi J.K. Diagnostic criteria and treatment of atypical ulnar fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy: multicenter case analysis. *J Hand Surg Am.* 2021;S0363–5023(21)00481-0. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2021.08.001>.
26. Black D.M., Condra K., Adams A.L., Eastell R. Bisphosphonates and the risk of atypical femur fractures. *Bone.* 2022;156:116297. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116297>.
27. Black D.M., Abrahamsen B., Bouxsein M.L., Einhorn T., Napoli N. Atypical femur fractures: review of epidemiology, relationship to bisphosphonates, prevention, and clinical management. *Endocr Rev.* 2019;40(2):333–368. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00001>.
28. Kim H.Y. Review and update of the risk factors and prevention of antiresorptive-related osteonecrosis of the jaw. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(5):917–927. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1170>.
29. Mavi E., Hocaoglu P.T. Effects of a single intravenous dose of zoledronic acid on bone healing following tooth extraction in ovariectomized rabbits. *Saudi Dent J.* 2021;33(7):724–730. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2020.03.016>.
30. Williams D.W., Lee C., Kim T., Yagita H., Wu H., Park S. et al. Impaired bone resorption and woven bone formation are associated with development of osteonecrosis of the jaw-like lesions by bisphosphonate and anti-receptor activator of NF- κ B ligand antibody in mice. *Am J Pathol.* 2014;184(11):3084–3093. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.07.010>.
31. Everts-Graber J., Lehmann D., Burkard J.P., Schaller B., Gahl B., Häuselmann H. et al. Risk of osteonecrosis of the jaw under denosumab compared to bisphosphonates in patients with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2022;37(2):340–348. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4472>.
32. Yang G., Singh S., McDonough C.W., Lamba J.K., Hamadeh I., Holliday L.S. et al. Genome-wide association study identified chromosome 8 locus associated with medication-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(6):1558–1569. <https://doi.org/10.1002/cpt.2397>.
33. Yang G., Collins J.M., Raffee R., Singh S., Langae T., McDonough C.W. et al. SIRT1 gene SNP rs932658 is associated with medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res.* 2021;36(2):347–356. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4185>.
34. Curtis J.R., Saag K.G., Arora T., Wright N.C., Yun H., Daigle S. et al. Duration of bisphosphonate drug holidays and associated fracture risk. *Med Care.* 2020;58(5):419–426. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000001294>.
35. 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>.
36. Naylor K.E., McCloskey E.V., Jacques R.M., Peel N.F.A., Paggiosi M.A., Gossiel F. et al. Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2019;30(4):917–922. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-04823-5>.
37. Colón-Emeric C.S., Lee R.H. Bisphosphonate holidays: using cost-effectiveness analysis for the “yes, but” questions. *Osteoporos Int.* 2021;32(12):2389–2390. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06064-5>.
38. Hayes K.N., Winter E.M., Cadarette S.M., Burden A.M. Duration of bisphosphonate drug holidays in osteoporosis patients: a narrative review of the evidence and considerations for decision-making. *J Clin Med.* 2021;10(5):1140. <https://doi.org/10.3390/jcm10051140>.
39. Boonen S., Black D.M., Colón-Emeric C.S., Eastell R., Magaziner J.S., Eriksen E.F. et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(2):292–299. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02673.x>.
40. Eriksen E.F., Lyles K.W., Colón-Emeric C.S., Pieper C.F., Magaziner J.S., Adachi J.D. et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2009;24(7):1308–1313. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090209>.
41. Fu L.J., Tang T.T., Hao Y.Q., Dai K.R. Long-term effects of alendronate on fracture healing and bone remodeling of femoral shaft in ovariectomized rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(3):387–392. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.170>.
42. Hauser M., Siegrist M., Keller I., Hofstetter W. Healing of fractures in osteoporotic bones in mice treated with bisphosphonates – A transcriptome analysis. *Bone.* 2018;112:107–119. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.04.017>.
43. He Y., Bao W., Wu X.D., Huang W., Chen H., Li Z. Effects of systemic or local administration of zoledronate on implant osseointegration: a preclinical meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2019;2019:9541485. <https://doi.org/10.1155/2019/9541485>.
44. Gao Y., Liu X., Gu Y., Song D., Ding M., Liao L. et al. The effect of bisphosphonates on fracture healing time and changes in bone mass density: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:688269. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.688269>.
45. Reid I.R., Horne A.M., Mihov B., Stewart A., Garratt E., Wong S. et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2407–2416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808082>.
46. McClung M., Miller P., Recknor C., Mesenbrink P., Bucci-Rechtweg C., Benhamou C.L. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):999–1007. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181bdce0a>.
47. Gennari L., Bilezikian J.P. New and developing pharmacotherapy for osteoporosis in men. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(3):253–264. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1428559>.
48. Orwoll E.S., Miller P.D., Adachi J.D., Brown J., Adler R.A., Kendler D. et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2010;25(10):2239–2250. <https://doi.org/10.1002/jbmr.119>.
49. Boonen S., Reginster J.Y., Kaufman J.M., Lippuner K., Zanchetta J., Langdahl B. et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1714–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204061>.

50. Chiodini I., Merlotti D., Falchetti A., Gennari L. Treatment options for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(6):721–732. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1721467>.
51. Allen C.S., Yeung J.H., Vandermeer B., Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD001347. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001347.pub2>.
52. Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K., Roux C., Lau C.S., Reginster J.Y. et al. 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;373(9671):1253–1263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60250-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60250-6).
53. Raterman H.G., Bultink I.E., Lems W.F. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(14):1725–1737. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1787381>.
54. Xie J., Li S., Xiao L., Ouyang G., Zheng L., Gu Y. et al. Zoledronic acid ameliorates the effects of secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis patients. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):421. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1492-3>.
55. Jarrett S.J., Conaghan P.G., Sloan V.S., Papanastasiou P., Ortmann C.E., O'Connor P.J. et al. Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1410–1414. <https://doi.org/10.1002/art.21824>.
56. Adami S., Giannini S., Bianchi G., Sinigaglia L., Di Munno O., Fiore C.E. et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20(2):239–244. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0650-y>.
57. Родионова С.С., Еловой-Вронский А.А., Бернакевич А.И. Альфа-кальцитрол или холекальциферол в комбинации с ибандроновой кислотой при лечении постменопаузального системного остеопороза. *Остеопороз и остеопатии.* 2014;(1):21–24. <https://doi.org/10.14341/osteo2014121-24>.
- Rodionova S.S., Elovoy-Vronskiy A.A., Bernakevich A.I. Alfacalcidol or cholecalciferol in combination with ibandronic acid in the treatment of postmenopausal systemic osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2014;(1):21–24. (In Russ). <https://doi.org/10.14341/osteo2014121-24>.
58. Ozasa R., Saito M., Ishimoto T., Matsugaki A., Matsumoto Y., Nakano T. Combination treatment with ibandronate and eldcalcitol prevents osteoporotic bone loss and deterioration of bone quality characterized by nano-arrangement of the collagen/apatite in an ovariectomized aged rat model. *Bone.* 2022;157:116309. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116309>.
59. Khajuria D.K., Razdan R., Mahapatra D.R. Zoledronic acid in combination with alfacalcidol has additive effects on trabecular microarchitecture and mechanical properties in osteopenic ovariectomized rats. *J Orthop Sci.* 2014;19(4):646–656. <https://doi.org/10.1007/s00776-014-0557-8>.
60. Khajuria D.K., Disha C., Razdan R., Mahapatra D.R. Efeito combinado do ácido zoledrónico e do alfacalcidol no tratamento da osteoporose por desuso em ratos. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(3):240–250. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.08.007>.
61. Anastasilakis A.D., Papapoulos S.E., Polyzos S.A., Appelman-Dijkstra N.M., Makras P. Zoledronate for the prevention of bone loss in women discontinuing denosumab treatment. A prospective 2-year clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2019;34(12):2220–2228. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3853>.
62. Grassi G., Chiodini I., Palmieri S., Cairoli E., Arosio M., Eller-Vainicher C. Bisphosphonates after denosumab withdrawal reduce the vertebral fractures incidence. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(3):387–396. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0157>.
63. Langdahl B. Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: combined and sequential approaches. *Bone.* 2020;139:115516. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115516>.
64. Cosman F., Eriksen E.F., Recknor C., Miller P.D., Guanabens N., Kasperk C. et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011;26(3):503–511. <https://doi.org/10.1002/jbmr.238>.
65. You R., Liu J., Ke L., Yu G., Zhang Y., Mori T. Cost-Effectiveness of sequential teriparatide/zoledronic acid compared with zoledronic acid monotherapy for postmenopausal osteoporotic women in china. *Front Public Health.* 2022;10:794861. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.794861>.
66. Yeam C.T., Chia S., Tan H.C.C., Kwan Y.H., Fong W., Seng J.B. A systematic review of factors affecting medication adherence among patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2018;29(12):2623–2637. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4759-3>.
67. Cooper A., Drake J., Brankin E. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(8):896–905. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01059.x>.
68. Fobelo Lozano M.J., Sánchez-Fidalgo S. Adherence and preference of intravenous zoledronic acid for osteoporosis versus other bisphosphonates. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;26(1):4–9. <https://doi.org/10.1136/ejhp-2017-001258>.
69. Curtis J.R., Yun H., Matthews R., Saag K.G., Delzell E. Adherence with intravenous zoledronate and intravenous ibandronate in the United States Medicare population. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(7):1054–1060. <https://doi.org/10.1002/acr.21638>.
70. Grey A., Horne A., Gamble G., Mihov B., Reid I.R., Bolland M. Ten years of very infrequent zoledronate therapy in older women: an open-label extension of a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):dgaa062. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa062>.
71. Mori T., Crandall C.J., Fujii T., Ganz D.A. Cost-effectiveness of zoledronic acid compared with sequential denosumab/alendronate for older osteoporotic women in Japan. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):113. <https://doi.org/10.1007/s11657-021-00956-z>.
72. Akehurst R., Brereton N., Ariely R., Lusa T., Groot M., Foss P., Boonen S. The cost effectiveness of zoledronic acid 5 mg for the management of postmenopausal osteoporosis in women with prior fractures: evidence from Finland, Norway and the Netherlands. *J Med Econ.* 2011;14(1):53–64. <https://doi.org/10.3111/13696998.2010.545563>.
73. You R., Zhang Y., Wu D.B., Liu J., Qian X., Luo N., Mori T. Cost-effectiveness of zoledronic acid versus oral alendronate for postmenopausal osteoporotic women in china. *Front Pharmacol.* 2020;11:456. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00456>.
74. Albert S.G., Reddy S. Clinical evaluation of cost efficacy of drugs for treatment of osteoporosis: a meta-analysis. *Endocr Pract.* 2017;23(7):841–856. <https://doi.org/10.4158/EP161678.RA>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Родионова С.С., Колондаев А.Ф.
 Написание текста – Родионова С.С., Колондаев А.Ф.
 Сбор и обработка материала – Торгашин А.Н.
 Обзор литературы – Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Соломянник И.А.
 Анализ материала – Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Соломянник И.А.

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana S. Rodionova, Alexander F. Kolondaev
 Text development – Svetlana S. Rodionova, Alexander F. Kolondaev
 Collection and processing of material – Alexander N. Torgashin
 Literature review – Svetlana S. Rodionova, Alexander F. Kolondaev, Irina A. Solomyannik
 Material analysis – Svetlana S. Rodionova, Alexander F. Kolondaev, Irina A. Solomyannik

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Родионова Светлана Семеновна, д.м.н., профессор, руководитель научного отдела метаболических остеопатий и опухолей костей, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова; 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10; rod06@inbox.ru

Колондаев Александр Федорович, к.м.н., врач – травматолог-ортопед, старший научный сотрудник научного отдела метаболических остеопатий и опухолей костей, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова; 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10; klndff@inbox.ru

Торгашин Александр Николаевич, к.м.н., врач – травматолог-ортопед, старший научный сотрудник научного отдела метаболических остеопатий и опухолей костей, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова; 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10; alexander.torgashin@gmail.com

Соломяник Ирина Анатольевна, к.м.н., врач – травматолог-ортопед, начальник управления по реализации функций национального медицинского исследовательского центра, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова; 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10; SolomyannikIA@cito-priorov.ru

Information about the authors:

Svetlana S. Rodionova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of Metabolic Osteopathies and Bone Tumors, Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; 10, Priorova St., Moscow, 127299, Russia; rod06@inbox.ru

Alexander F. Kolondaev, Cand. Sci. (Med.), Orthopedic Traumatologist, Senior Researcher of the Scientific Department of Metabolic Osteopathies and Bone Tumors, Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; 10, Priorova St., Moscow, 127299, Russia; klndff@inbox.ru

Alexander N. Torgashin, Cand. Sci. (Med.), Orthopedic Traumatologist, Senior Researcher of the Scientific Department of Metabolic Osteopathies and Bone Tumors, Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; 10, Priorova St., Moscow, 127299, Russia; alexander.torgashin@gmail.com

Irina A. Solomyannik, Cand. Sci. (Med.), Orthopedic Traumatologist, Head of the Department for the Implementation of the Functions of the National Medical Research Center, Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics; 10, Priorova St., Moscow, 127299, Russia; SolomyannikIA@cito-priorov.ru