

Влияние терапии золедроновой кислотой на отдаленные результаты медицинской реабилитации пациентов с переломами позвонков на фоне остеопороза

Л.А. Марченкова, <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>, MarchenkovaLA@nmicrk.ru

Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32

Резюме

Введение. Программы реабилитации пациентов с переломами позвонков (ПП) на фоне остеопороза (ОП) включают различные методы. Фармакологическая терапия должна быть назначена всем пациентам, перенесшим патологический ПП на фоне ОП, для снижения вероятности развития переломов в будущем.

Цель. Изучить влияние внутривенных инфузий золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год в сравнении с пероральными бисфосфонатами на отдаленные результаты реабилитации у пациентов с ПП на фоне ОП в течение 2 лет проспективного наблюдения.

Материалы и методы. Включено 120 пациентов в возрасте 40–80 лет с системным ОП и ПП, которые рандомизированы в 2 группы. В группе 1 (n = 60) назначены комплекс реабилитации с включением механотерапии и золедроновая кислота 5 мг/100 мл – 1 раз в год, в группе 2 (n = 60) – занятия лечебной гимнастикой в зале и бассейне и алендроновая кислота 70 мг перорально 1 раз в неделю. Динамическое наблюдение пациентов составило 24 месяца.

Результаты. Назначение золедроновой кислоты ассоциировалось с более высокой приверженностью терапии, чем прием алендроновой кислоты – 83,0 против 48,8% через 12 месяцев (p = 0,0006) и 85,7 против 56,3% через 24 месяца (p = 0,046). Это способствовало приросту минеральной плотности кости в позвоночнике на 1,82% через 12 месяцев (p = 0,045) и на 3,24% через 24 месяца (p = 0,038), в шейке бедренной кости – на 2,45% (p = 0,029) через 24 месяца. В группе 1 была ниже, чем в группе 2, интенсивность болевого синдрома через 12 месяцев (p = 0,003), а также отмечены лучшие показатели качества жизни (p < 0,05) по шкалам боль, подвижность и душевное состояние, общее состояние здоровья и по суммарному показателю.

Вывод. В связи с хорошей приверженностью лечению при назначении 1 раз в год и положительным влиянием на отдаленные исходы медицинской реабилитации, золедроновая кислота может быть рекомендована в качестве базовой терапии ОП пациентам с ПП, проходящим реабилитацию.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, качество жизни, болевой синдром, приверженность лечению, риск переломов

Для цитирования: Марченкова Л.А. Влияние терапии золедроновой кислотой на отдаленные результаты медицинской реабилитации пациентов с переломами позвонков на фоне остеопороза. *Медицинский совет.* 2023;17(9):104–113. <https://doi.org/10.21518/ms2023-154>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Influence of zoledronic acid therapy on long-term results of medical rehabilitation of patients with osteoporotic vertebral fractures

Larisa A. Marchenkova, <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>, MarchenkovaLA@nmicrk.ru

National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia

Abstract

Introduction. Rehabilitation programs for patients with vertebral fractures (VF) with underlying osteoporosis (OP) include various methods. Pharmacological therapy should be prescribed to all patients who have undergone pathological VF with underlying OP to reduce the risk for future fractures.

Objective. To study the effect of intravenous infusions of zoledronic acid at a dose of 5 mg once a year compared with oral bisphosphonates on long-term outcomes of rehabilitation in patients with vertebral fractures (VF) against the background of osteoporosis (OP) during a 2-year prospective follow-up.

Materials and methods. 120 patients aged 40–80 years with systemic OP and PP were included, who were randomized into 2 groups. In group 1 (n = 60) a rehabilitation complex was prescribed with the inclusion of mechanotherapy and zoledronic acid 5 mg/100 ml – once a year, in group 2 (n = 60) – therapeutic exercises in the hall and pool and alendronic acid 70 mg orally 1 time per week. Dynamic follow-up of patients was 24 months.

Results. Zoledronic acid was associated with higher adherence than alendronic acid, 83.0% versus 48.8% at 12 months ($p = 0.0006$) and 85.7% versus 56.3% at 24 months ($p = 0.046$). This contributed to the increase in BMD in the spine by 1.82% after 12 months ($p = 0.045$) and by 3.24% after 24 months ($p = 0.038$), in the femoral neck – by 2.45% ($p = 0.029$) after 24 months. In group 1, the intensity of the pain syndrome after 12 months ($p = 0.003$) was lower than in group 2, and the best indicators of quality of life ($p < 0.05$) were noted on the scales Pain, Mobility and State of mind, General health and in terms of total.

Conclusion. Due to good adherence to treatment when prescribed once a year and a positive effect on long-term outcomes of medical rehabilitation, zoledronic acid can be recommended as a basic therapy for OP in patients with VF undergoing rehabilitation.

Keywords: bone mineral density, quality of life, pain syndrome, adherence to treatment, fracture risk

For citation: Marchenkova L.A. Influence of zoledronic acid therapy on long-term results of medical rehabilitation of patients with osteoporotic vertebral fractures. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):104–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-154>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности костной ткани и повышение риска развития переломов [1]. Наиболее значимыми типичными локализациями остеопоротических переломов с позиций осложнений и медико-социальных последствий являются перелом бедренной кости и патологические переломы позвонков (ПП) [1, 2]. В 2010 г. в 27 европейских странах в общей сложности проживало 22 млн женщин и 5,5 млн мужчин с ОП, среди которых было зарегистрировано 3,5 млн низкоэнергетических переломов, в том числе 520 000 ПП [3]. Распространенность компрессионных ПП на фоне ОП у россиянок старшей возрастной группы колеблется от 7 до 16% [4].

Основными задачами медицинской реабилитации пациентов с ПП на фоне ОП являются облегчение боли, восстановление функционирования и качества жизни (КЖ), а также предотвращение новых переломов [5, 6]. Программы реабилитации пациентов с ПП на фоне ОП могут включать в себя различные физические упражнения – на повышение мышечной силы, тренировку равновесия, постуральные упражнения, а также мануальную мобилизацию, кинезотейпирование и легкий массаж, а также методы аппаратной физиотерапии и ортезирования [1, 2, 7, 8]. Кроме того, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Остеопороз» [1], для снижения вероятности развития переломов в будущем фармакологическая терапия ОП должна быть назначена всем пациентам, перенесшим патологический ПП на фоне ОП.

Следовательно, основной целью назначения антиостеопоротических препаратов у пациентов, планирующих или проходящих медицинскую реабилитацию в связи с перенесенным низкоэнергетическим переломом, является снижение вероятности развития новых переломов и ассоциированных с ними потери КЖ, инвалидности и смерти. Назначение фармакологической терапии ОП пациентам, проходящим реабилитацию после уже перенесенных патологических переломов, должно быть обязательным дополнением к немедикаментозным процедурам, учитывая также и имеющийся, и развитие повторных переломов и травм на фоне процедур физической терапии [9]. Также есть доказательства, что назначение

базовой антиостеопоротической терапии способствует увеличению показателей функциональной независимости после проведения реабилитации [10–12]. Однако пока нет каких-либо данных о влиянии назначения фармакологической ОП на КЖ и клиническое состояние пациентов с ПП на фоне остеопороза в отдаленном периоде после проведения медицинской реабилитации. Кроме того, пока нет четких рекомендаций, какие препараты для лечения остеопороза – пероральные или парентеральные, более предпочтительны для назначения пациентам, проходящим медицинскую реабилитацию по поводу патологических переломов, в том числе ПП.

Цель исследования – изучить влияние внутривенных инфузий золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год (Остеостатикс) в сравнении с пероральными бисфосфонатами на отдаленные результаты медицинской реабилитации у пациентов с ПП на фоне ОП в течение 2 лет проспективного наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное открытое контролируемое исследование в параллельных группах на базе ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России.

Критерии включения и невключения в исследование

В исследование включали пациентов (мужчин и женщин в периоде постменопаузы) в возрасте от 40 до 80 лет с наличием как минимум одной компрессионной деформации тела позвонка остеопоротического генеза на уровне грудного или поясничного отдела позвоночника, подтвержденного рентгенологическими методами и давностью от 4 до 12 недель и с установленным диагнозом системного первичного ОП по данным 2-энергетической рентгеновской абсорбциометрии со значениями минеральной плотности кости (МПК) в позвоночном сегменте L_1-L_{IV} и (или) проксимальном отделе недоминантной бедренной кости бедра в целом (total hip) или шейке бедренной кости $\leq -2,0$ СО по Т-критерию.

Критериями невключения в исследование считали перелом бедренной кости или множественные другие непозвоночные переломы в анамнезе; терапия на момент включения в исследование или в анамнезе препаратами для лечения остеопороза; наличие противопоказаний к проведению медицинской реабилитации и физической

терапии; наличие противопоказаний к назначению бисфосфонатов; постоянный прием препаратов пероральных глюкокортикостероидов в дозе 5 мг/сут и выше в преднизолоновом эквиваленте; отказ или неспособность самостоятельно подписать форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Исследуемую выборку составили 120 пациентов (8 мужчин и 112 женщин) в возрасте 40–80 лет с системным ОП и наличием как минимум одного компрессионного ПП в грудном или поясничном отделе позвоночника. Методом рандомизации пациенты были разделены на 2 группы.

Описание вмешательства

Пациенты группы 1 ($n = 60$) в течение 20 дней получали новый комплекс физической терапии с включением технологий механотерапии с биологической обратной связью [13] на фоне групповых занятий гидрокинезотерапией (№15) и занятий лечебной гимнастикой по методике Гориневской – Древинг (№15). Перед началом медицинской реабилитации была назначена терапия золедроновой кислотой 5 мг/100 мл (препарат Остеостатикс, ООО «Фармсинтез», Россия) – 1 внутривенная капельная инфузия 1 раз в год на фоне приема холекальциферола в ежедневной дозе 2000 МЕ.

Пациентам группы 2 (группы сравнения, $n = 60$) был назначен комплекс из 15 групповых занятий гидрокинезотерапией и 15 занятий лечебной гимнастикой по методике Гориневской – Древинг (без применения методов механотерапии с биологической обратной связью), после чего пациенты группы 2, как и в группе 1, динамически наблюдались в течение 2 лет. Кроме того, в первые дни медицинской реабилитации пациентам группы сравнения был назначен пероральный бисфосфонат – алендроновая кислота в дозе 70 мг 1 раз в неделю (препарат принимается строго натощак за 30 минут до еды и затем в течение 30 минут рекомендуется сохранять вертикальное положение и не принимать пищу, жидкость и лекарства) на фоне приема холекальциферола в ежедневной дозе 2000 МЕ.

Продолжительность исследования

Длительность лечения и наблюдения каждого пациента в исследовании составила 24 месяца.

Методы исследования:

- Общеклинический осмотр и сбор анамнеза.
- Исследование МПК позвоночника и проксимального отдела недоминантной бедренной кости методом 2-энергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «Lunar Prodigy Advance» («General Electric», США). Нормальную МПК, остеопению или ОП диагностировали исходя из величины Т-критерия, согласно действующим клиническим рекомендациям [1, 2].
- Верификация ПП по боковым рентгенограммам грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях на рентгеновской установке фирмы «Мосрентген» (Россия).
- Оценка интенсивности болевого синдрома в спине по 5-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ).
- Исследование изменений показателей КЖ с помощью специфического опросника Qualeffo-41 (Quality

of Life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis) [14], разработанного специально в качестве болезнью-специфичного инструмента для исследования показателей КЖ у взрослых пациентов с ПП на фоне ОП. Опросник включает в себя 7 доменов (шкал) и позволяет рассчитать количество баллов отдельно по каждому домену, а также получить итоговый показатель, который может находиться в интервале от 0 до 100%. Чем ниже количество баллов, тем выше КЖ [14].

■ Оценка числа падений и новых переломов за последний год.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы Microsoft STATISTICA 10.0. Учитывая, что исследуемые группы не подчинялись нормальному закону распределения, значения показателей приведены в виде медианы и квартилей – Ме [Q1; Q3]. Для оценки статистической значимости различий показателей в 2 независимых выборках применяли критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. В связанных выборках (сравнение исследуемых параметров до и после лечения) достоверность различий значений показателей устанавливалась с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Статистическую значимость различий частот показателей в независимых выборках рассчитывали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Исследуемые группы были равнозначными по численности, гендерному соотношению, возрасту, ИМТ, количеству перенесенных ПП и уровню МПК ($p > 0,05$) (табл. 1).

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов, включенных в исследование

● **Table 1.** Characteristics of patients included in the study

Показатели	Группа 1, $n = 60$	Группа 2, $n = 60$	p
Мужчины / женщины	4 / 56	4 / 56	0
Возраст, годы	65,0 [59,0; 67,0] (45–80)	64,5 [59,0; 67,5] (43–80)	0,92
ИМТ, кг/м ²	26,5 [22,9; 29,0] (18,2; 39,5)	27,0 [23,0; 29,8] (18,5; 40,3)	0,69
МПК в поясничном отделе позвоночника, Т-критерий, СО	-2,8 [-3,2; -2,2] (-4,9 – -1,5)	-2,7 [-3,0; -2,2] (-4,2 – -1,2)	0,52
МПК в шейке бедренной кости, Т-критерий, СО	-2,3 [-2,9; -1,9] (-3,7 – -0,8)	-2,2 [-2,7; -1,3] (-3,3 – -0,5)	0,49
МПК в проксимальном отделе бедренной кости, Т-критерий, СО	-2,1 [-2,9; -1,2] (-3,3 – -0,3)	-2,0 [-2,8; -1,2] (-3,0 – -0,1)	0,64
Количество ПП по данным рентгенологического исследования	2,0 [1,0; 2,5] (1,0–9,0)	2,0 [1,0; 2,0] (1,0–6,0)	0,43

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; МПК – минеральная плотность кости; ПП – переломы позвонков.

Полный 20-дневный курс реабилитации закончили 58 пациентов в группе 1 и 59 – в группе 2 (3 пациента прекратили участие в исследовании из-за побочных реакций). Часть пациентов была потеряна из наблюдения на отдаленных этапах исследования, при динамическом наблюдении статистический анализ данных проводился с применением ИТТ-анализа. В группе 1 полный спектр обследования через 70 дней прошли 58 пациентов, через 6 месяцев – 53, через 12 месяцев – 47, через 24 месяца – 21, в группе 2 – 58, 51, 43 и 16 пациентов соответственно. У ряда пациентов была собрана только информация о частоте падений и новых переломов в рамках телефонного контакта. В общей сложности эти данные получены у 51 пациента через 12 месяцев и 43 пациентов через 24 месяца в группе 1 и у 48 и 38 пациентов соответственно в группе 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным костной денситометрии, в группе 1 отмечен статистически значимый прирост МПК в поясничном сегменте позвоночника L₁–L₄ на 1,82% [-1,17; 5,48] через 12 месяцев ($p = 0,045$) и на 3,24% [-1,41; 12,8] через 24 месяца ($p = 0,038$). Также в основной группе через

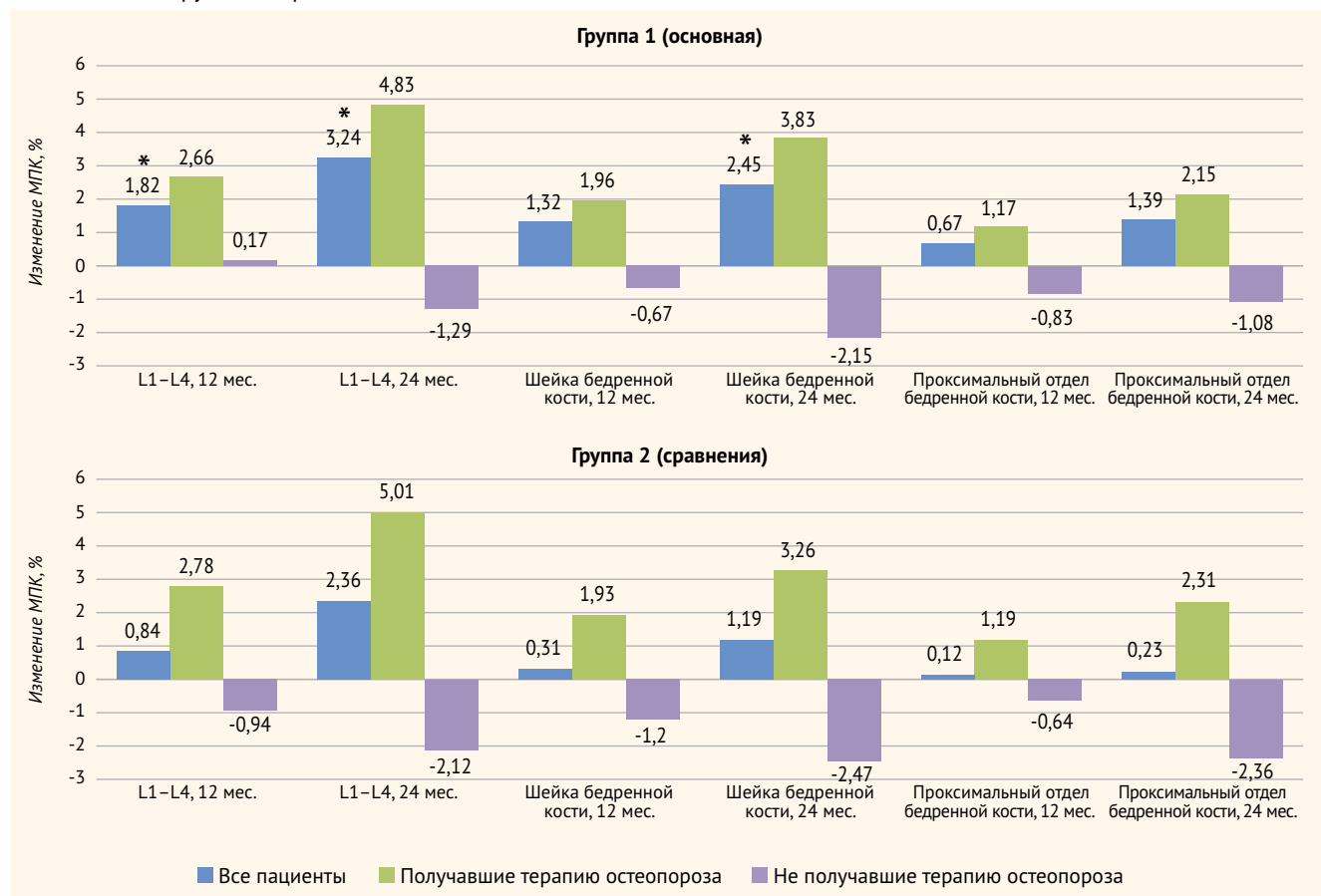
24 месяца отмечено повышение МПК в шейке бедренной кости на 2,45% [-2,23; 10,6] ($p = 0,029$). Статистически значимой динамики денситометрических показателей в группе 2 не зафиксировано ни через 12, ни через 24 месяца (рис. 1).

Следует отметить, что, очевидно, основным фактором, повлиявшим на этот результат, была разная приверженность назначенной патогенетической медикаментозной терапии ОП в исследуемых группах в течение периода наблюдения. В группе 1 доля пациентов, получавших базовую терапию ОП парентеральным бисфосфонатом Остеостатикс с кратностью введения 1 раз год, составила 39/47 (83,0%) через 12 месяцев и 18/21 (85,7%) через 24 месяца. В группе 2 приверженность терапии алендроновой кислотой, назначаемой перорально 1 раз в неделю по специальной схеме, составила 21/43 (48,8%, $p = 0,0006$ в сравнении с группой 1, χ^2 Пирсона) и 9/16 (56,3%, $p = 0,046$ в сравнении с группой 1, χ^2 Пирсона) соответственно.

Уровень болевого синдрома в спине в течение 24 месяцев наблюдения достоверно снижался в обеих группах, однако у пациентов группы 1 интенсивность боли в спине была значительно ниже через 70 дней после начала исследования ($p = 0,0007$ в сравнении

● **Рисунок 1.** Динамика минеральной плотности кости через 12 и 24 месяца у пациентов в группах в зависимости от характера медикаментозной терапии остеопороза

● **Figure 1.** Changes in bone mineral density after 12 and 24 months in patients of the groups depending on the pattern of pharmaceutical therapy of osteoporosis



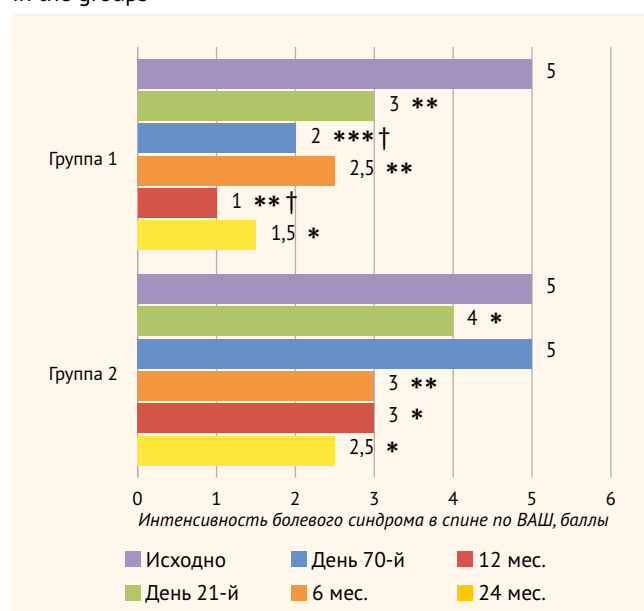
Примечание. * Изменение показателя статистически значимо при значении $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем, критерий Вилкоксона.

с исходным уровнем; $p = 0,0004$ в сравнении с группой 2) и через 12 месяцев ($p = 0,003$ в сравнении с исходным уровнем; $p = 0,0009$ в сравнении с группой 2) (рис. 2).

Улучшение суммарного показателя КЖ в обеих группах наблюдалось уже через 21 день и сохранялось вплоть до конца периода наблюдения. Обе реабилитационные программы, как исследуемый метод реабилитации в группе 1, так и стандартный, с применением только методов ЛФК в группе 2, ассоциировались с улучшением

● **Рисунок 2.** Динамика выраженности болевого синдрома в спине в группах

● **Figure 2.** Changes in back pain syndrome severity in the groups



Примечание. Различия статистически значимы при значениях коэффициента достоверности p : * $<0,05$, ** $<0,01$, *** $<0,001$ в сравнении с исходным уровнем, критерий Вилкоксона; † $<0,001$ в сравнении группой 2, критерий Манна – Уитни.

показателей КЖ по доменам опросника Qualeffo-41: А. Боль, В. Повседневная активность, Д. Подвижность, Ф. Общее состояние здоровья, Г. Душевное состояние. Не было обнаружено значимой динамики по доменам С. Работа по дому и Е. Отдых, общение (табл. 2). Однако, несмотря на однонаправленность изменений КЖ в группах, в группе 1 в отдаленном периоде наблюдения значения большинства показателей КЖ были ниже, т.е. соответствовали более высокому КЖ, чем в группе 2. Так, у пациентов группы 1 отмечены лучшие показатели КЖ, по сравнению с группой 2, по шкалам А. Боль, Д. Подвижность, Г. Душевное состояние с 6-го дня по 24-й месяц исследования, по шкале Ф. Общее состояние здоровья – через 12 месяцев и по суммарному показателю КЖ – через 6 и 12 месяцев исследования (табл. 2).

Выявленное улучшение болевого синдрома и показателей КЖ у пациентов с патологическими ПП, очевидно, было связано не только с быстрой регрессией болевого синдрома на фоне специальных силовых тренировок, введенных в исследуемый комплекс реабилитации, но и в 2 раза более высокой приверженностью парентеральной терапии золедроновой кислотой в группе 1 по сравнению с группой 2, где принимался парентеральный бисфосфонат, в течение последующих 2 лет после завершения программы медицинской реабилитации.

Собранные данные о числе падений и новых случаях переломов, в том числе в рамках телефонных контактов, не выявили различий в частоте падений между группами. При этом требуют обсуждения неожиданные результаты о статистически более низком числе случаев новых переломов в течение первого года после реабилитации у пациентов, получавших новый комплекс реабилитации с применением технологий механотерапии и последующее лечение в течение 2 лет препаратом Остеостатикс, по сравнению с группой сравнения, где применялся

● **Таблица 2.** Динамика показателей КЖ по данным опросника Qualeffo-41

● **Table 2.** Changes in quality-of-life scores based on the results of Qualeffo-41 questionnaire

Домены шкалы Qualeffo-41	Период наблюдения	Группа 1		Группа 2	
		n	Показатель, баллы	n	Показатель, баллы
А. Боль	Исходно	60	52,0 [20,1; 65,3]	60	54,7 [21,2; 73,1]
	День 21-й	58	38,9 [15,0; 56,2] ^{††**}	59	41,2 [18,2; 59,8] ^{††}
	День 70-й	58	31,7 [6,9; 49,2] ^{††**}	58	50,3 [29,5; 68,4]
	6 мес.	53	31,9 [6,9; 50,5] ^{††**}	51	40,7 [19,8; 53,8] ^{††}
	12 мес.	47	29,5 [6,9; 50,4] ^{††**}	43	36,4 [14,8; 53,9] [†]
	24 мес.	21	17,8 [3,8; 29,1] ^{†*}	16	31,8 [7,4; 49,6] [†]
В. Повседневная активность	Исходно	60	37,9 [10,0; 42,0]	60	34,7 [9,6; 50,1]
	День 21-й	58	23,0 [7,4; 40,3]	59	27,4 [9,0; 44,3]
	День 70-й	58	22,8 [12,2; 45,0]	58	25,6 [10,7; 41,8]
	6 мес.	53	20,8 [10,3; 35,9] [†]	51	26,3 [10,2; 41,9]
	12 мес.	47	20,6 [10,9; 34,2] [†]	43	20,5 [10,6; 35,0] [†]
	24 мес.	21	18,8 [11,6; 25,0]	16	22,4 [8,8; 39,7]

● **Таблица 2 (окончание).** Динамика показателей КЖ по данным опросника Qualeffo-41

● **Table 2 (ending).** Changes in quality-of-life scores based on the results of Qualeffo-41 questionnaire

Домены шкалы Qualeffo-41	Период наблюдения	Группа 1		Группа 2	
		n	Показатель, баллы	n	Показатель, баллы
С. Работа по дому	Исходно	60	34,7 [12,3; 46,9]	60	36,4 [15,2; 50,1]
	День 21-й	58	30,0 [15,3; 45,3]	59	36,8 [19,8; 0,4]
	День 70-й	58	29,0 [11,4; 42,0]	58	38,3 [17,7; 52,0]
	6 мес.	53	27,6 [9,2; 45,0]	51	32,7 [16,6; 45,3]
	12 мес.	47	27,7 [10,0; 45,0]	43	30,9 [14,8; 45,3]
	24 мес.	21	22,9 [9,7; 36,0]	16	29,1 [11,4; 37,3]
D. Подвижность	Исходно	60	38,6 [12,3; 44,0]	60	36,5 [11,0; 43,2]
	День 21-й	58	25,1 [9,0; 40,3] ^{††}	59	26,8 [8,7; 40,0] [†]
	День 70-й	58	23,1 [11,0; 40,2] ^{†††,**}	58	33,7 [11,2; 42,8]
	6 мес.	53	20,8 [8,1; 35,9] ^{††}	51	24,5 [8,4; 39,1] [†]
	12 мес.	47	20,8 [8,0; 34,2] ^{††}	43	22,4 [8,4; 38,5] [†]
	24 мес.	21	17,4 [9,0; 25,0] [†]	16	24,8 [10,6; 40,3]
E. Отдых, общение	Исходно	60	53,7 [32,0; 72,0]	60	60,0 [36,2; 76,9]
	День 21-й	58	52,7 [33,1; 69,0]	59	59,7 [36,1; 75,8]
	День 70-й	58	52,7 [32,0; 71,0]	58	55,1 [34,8; 72,4]
	6 мес.	53	51,9 [35,4; 71,3]	51	55,9 [34,8; 72,2]
	12 мес.	47	52,1 [36,0; 68,4]	43	54,4 [33,3; 71,0]
	24 мес.	21	56,4 [36,8; 75,0]	16	55,6 [36,4; 70,3]
F. Общее состояние здоровья	Исходно	60	65,3 [48,2; 85,0]	60	65,7 [48,0; 87,5]
	День 21-й	58	62,9 [46,0; 78,0]	59	64,5 [47,4; 85,0]
	День 70-й	58	60,5 [43,0; 76,0] ^{†*}	58	64,5 [46,0; 84,2]
	6 мес.	53	60,5 [45,4; 73,0] [†]	51	60,7 [42,7; 74,2] [†]
	12 мес.	47	58,4 [45,4; 70,2] ^{†*}	43	61,9 [47,1; 74,2] [†]
	24 мес.	21	57,3 [47,5; 70,2] [†]	16	59,8 [45,6; 76,0]
G. Душевное состояние	Исходно	60	49,9 [35,2; 61,3]	60	50,5 [36,3; 63,1]
	День 21-й	58	44,2 [34,7; 61,0] [†]	59	42,8 [33,8; 61,0] ^{††}
	День 70-й	58	49,1 [36,2; 62,0]	58	47,7 [34,4; 62,0]
	6 мес.	53	40,8 [30,4; 52,7] ^{†*}	51	45,6 [34,0; 58,2] [†]
	12 мес.	47	41,1 [28,8; 53,2] ^{†*}	43	45,4 [31,2; 55,0] [†]
	24 мес.	21	47,6 [35,2; 61,3] [*]	16	54,0 [38,3; 71,2]
Суммарный показатель КЖ	Исходно	60	47,8 [29,4; 58,2]	60	50,4 [32,4; 63,1]
	День 21-й	58	40,6 [25,0; 53,2] [†]	59	43,2 [28,4; 56,8] [†]
	День 70-й	58	39,8 [24,1; 53,2] ^{†*}	58	44,9 [26,1; 58,0] [†]
	6 мес.	53	36,1 [24,2; 48,0] ^{††*}	51	41,7 [26,8; 55,2] [†]
	12 мес.	47	35,8 [22,0; 48,9] ^{††*}	43	41,4 [25,7; 54,6] [†]
	24 мес.	21	35,1 [26,3; 44,0] [†]	16	38,6 [25,1; 49,5] [†]

Примечание. Различия между группами статистически значимы при значениях коэффициента достоверности p: [†] p < 0,05, ^{††} p < 0,01 в сравнении с исходным уровнем, критерий Вилкоксона; * p < 0,05, ** p < 0,01 в сравнении группой 2, критерий Манна – Уитни.

пероральный бисфосфонат – 2,0 против 12,5% соответственно ($p = 0,041$) (табл. 3).

При детальном разборе оказалось, что в течение первого года в группе 1 только у одной пациентки был диагностирован новый перелом – дистального отдела предплечья при падении на руку через 2 месяца после включения в исследование и начала терапии ОП. В группе 2 у одной пациентки было диагностировано 3 новых ПП после падения на спину, через полгода у нее же диагностирован перелом правого предплечья. В этой группе также получены данные о еще одном случае нового ПП и о случае перелома шейки бедра, оба после падения с высоты роста. Эти множественные переломы вошли в статистический анализ как отдельные случаи.

Очевидно, что эти данные связаны с более высоким процентом пациентов, получавших эффективное медикаментозное лечение ОП парентеральным бисфосфонатом Остеостатикс в группе 1, что в итоге ассоциируется с лучшим приростом МПК (рис. 1) и, вероятно, меньшей вероятностью развития ассоциированных с ОП переломов (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В российских и зарубежных публикациях делается акцент на актуальности проблемы ОП для врачей, работающих в области медицинской реабилитации, и подчеркивается их повышенный интерес к разработке методов реабилитации пациентов с ОП с использованием методик физической и реабилитационной медицины [15–18].

Экспертами подчеркивается важная роль немедикаментозных вмешательств в программах реабилитации пациентов с ОП [15–18]. Также есть четкое убеждение, что обязательной основой комплексной реабилитации пациентов с остеопоротическими переломами должна быть патогенетическая терапия ОП [9, 19–21], хотя при этом только 41,5% пациентов с ОП или высоким риском переломов, проходящих медицинскую реабилитацию, получают антиостеопоротические препараты [22]. Учитывая патологическую хрупкость кости у пациентов с ОП и высокую вероятность травм, назначение лечения крайне важно у пациентов с ОП, проходящих интенсивные курсы реабилитации с включением механотерапии.

Золедроновая кислота характеризуется наиболее высокой аффинностью к костному гидроксипатиту среди

применяемых в клинической практике бисфосфонатов, активной других молекул связывается с клетками костной ткани и дольше остается там [23], благодаря чему этот препарат должен применяться с уникальной кратностью дозирования – 1 раз в год в дозе 5 мг. Это обеспечивает высокую приверженность лечению и значимый прирост МПК, что доказано данными экспериментальных и клинических работ [24–26], а также продемонстрировано в нашем исследовании при применении отечественного препарата золедроновой кислоты Остеостатикс.

Несмотря на высокий антирезорбтивный потенциал, пероральные бисфосфонаты, как правило, демонстрируют в клинической практике меньшую эффективность, чем парентеральные, из-за более низких показателей приверженности пациентов необходимости частого и регулярного приема таблеток по специальной схеме, риска развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также вследствие низкой биодоступности (при пероральном приеме абсорбируется лишь 1% принятого препарата). Известно, что примерно 50% больных, впервые начавших пероральный прием алендроновой кислоты, прекращают его в течение 1 года [27]. По разным данным, применение алендроната натрия в дозе 70 мг 1 раз в неделю в клинической практике ассоциируется с крайне низким упорством – от 54% при 6-месячном лечении до 30% при 2-летнем лечении [28].

В отличие от пероральных бисфосфонатов, золедроновая кислота, применяемая внутривенно 1 раз в год, обеспечивает высокую приверженность лечению и как следствие лучшие показатели эффективности. Результаты применения золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год у 7765 женщин в постменопаузе с Т-критерием в шейке бедра $-2,5$ и ниже и наличием не менее одного ПП или с Т-критерием $-1,5$ СО и ниже и наличием как минимум 2 легких или одного умеренного ПП показали, что применение этого парентерального бисфосфоната в течение 3 лет способствует статистически значимому снижению относительного риска развития новых ПП на 70%, а перелома бедренной кости – на 41%, любых непозвоночных переломов – на 25% в сравнении с группой плацебо [23]. В нашем исследовании также была выявлена достоверно меньшая частота переломов, у пациентов, получавших Остеостатикс, в сравнении

- **Таблица 3.** Оценка влияния исследуемых методов лечения на частоту падений и переломов на отдаленных этапах наблюдения
- **Table 3.** Evaluation of the effect of studied treatments on the frequency of falls and fractures at the long-term stages of observation

Показатель	Период наблюдения	Группа 1	Группа 2	p
Число пациентов, имевших как минимум 1 падение за исследуемый период (n; %)	Через 12 мес. (период 0–12 мес.)	5/51; 9,8%	9/48; 18,8%	0,20
	Через 24 мес. (период 12–24 мес.)	4/43; 9,3%	7/38; 18,4%	0,23
Общее число падений за исследуемый период (n)	Через 12 мес. (период 0–12 мес.)	9/51	10/48	0,69
	Через 24 мес. (период 12–24 мес.)	7/43	7/38	0,80
Число новых переломов за исследуемый период (n; %)	Через 12 мес. (период 0–12 мес.)	1/51; 2,0%	6/48; 12,5%	0,041
	Через 24 мес. (период 0–24 мес.)	1/43; 2,3%	3/38; 7,9%	0,25

Примечание. Для сравнения показателей использовали критерий χ^2 Пирсона.

с пациентами, получавшими пероральный бисфосфонат. Однако, учитывая малый размер выборки и открытый характер исследования, эти данные не позволяют сделать однозначный вывод о влиянии терапии золедроновой кислотой на риск переломов у пациентов, проходящих медицинскую реабилитацию.

Золедроновая кислота в дозировке 5 мг 1 раз в год – единственный препарат для лечения ОП, у которого оценивалась эффективность у пациентов, перенесших перелом бедренной кости на фоне ОП, что определяет приоритетность назначения этого препарата пациентам, проходящим реабилитацию по поводу низкоэнергетического перелома бедренной кости. Внутривенная инфузия препарата в течение первых 3 месяцев после оперативного лечения перелома (эндопротезирования или остеосинтеза) и дальнейшее назначение в течение 3 лет, ассоциировалось с достоверным снижением относительной вероятности развития любых новых клинических переломов на 35%, непозвоночных – на 27% и ПП – на 46% в сравнении с плацебо [26]. Кроме того, лечение золедроновой кислотой на 28% снижает вероятность летального исхода у пожилых пациентов, перенесших патологический перелом бедра [26].

Золедроновая кислота продемонстрировала преимущества по сравнению с пероральным бисфосфонатом ризедронатом в исследовании по профилактике и лечению глюкокортикоидного ОП [29]. Уже через 6 месяцев терапии золедроновая кислота показала более высокую эффективность в отношении МПК позвоночника и бедра по сравнению с ризедронатом. Через 12 месяцев прирост МПК поясничных позвонков при лечении золедроновой кислотой был значимо выше по сравнению с ризедронатом как в подгруппе лечения, так и в подгруппе профилактики (различия в приросте МПК на фоне золедроната и ризедроната составили соответственно 1,36 и 1,96%). Также в обеих подгруппах при лечении золедроновой кислотой по сравнению с ризедронатом наблюдался больший прирост МПК в шейке бедра, трохантере и проксимальном отделе бедра в целом [29].

Важно отметить, что даже после окончания лечения препарат длительное время остается в организме и продолжает оказывать свое действие, что доказано исследованиями, в которых оценивалась МПК через год и более после отмены золедроновой кислоты: по результатам таких работ у пациентов не наблюдалось прогрессирования ОП [24].

Очевидно, что выявленные преимущества комплексной программы лечения в группе 1 через 20 и 70 дней наблюдения по влиянию на качество жизни и болевой синдром были связаны не с применением золедроновой кислоты, а с использованием у пациентов группы 1 современных методов механотерапии с биологической обратной связью, которые эффективнее, чем физические упражнения с нагрузкой весом тела, влияют на мышечную силу и качество жизни пациентов с ОП [5, 30–32]. Однако полученные данные об эффективном купировании болевого синдрома в спине и улучшении показателей КЖ через 12 и 24 месяца,

т. е. в отдаленном периоде наблюдения после завершения реабилитации по поводу патологического ПП, безусловно были связаны уже с применением у пациентов терапии парентеральным препаратом Остеостатикс. В литературе также описаны подобные позитивные эффекты применения золедроновой кислоты у пациентов с ОП – уменьшение болевого синдрома и улучшение качества жизни [33–35], что было продемонстрировано в нашей работе при применении отечественного препарата золедроновой кислоты.

Полученные нами данные о хорошей приверженности лечению и ассоциирующейся с ней высокой эффективности по влиянию на МПК, качество жизни и болевой синдром в отдаленном периоде после завершения медицинской реабилитации, дают основания рекомендовать назначение терапии золедроновой кислотой в дозе 5 мг 1 раз в год, в том числе отечественный генерический препарат Остеостатикс, в качестве базовой терапии ОП пациентам, проходящим медицинскую реабилитацию по поводу патологического остеопорозного ПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка в течение 2 лет влияния внутривенных инфузий золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год в сравнении с пероральными бисфосфонатами на отдаленные результаты медицинской реабилитации у 120 пациентов с ПП на фоне ОП проспективного наблюдения показала, что назначение золедроновой кислоты пациентам, прошедшим медицинскую реабилитацию по поводу патологического ПП, ассоциируется со значительно более высокой приверженностью терапии ОП, чем еженедельный пероральный прием алендроновой кислоты в дозе 70 мг: 83,0 против 48,8% через 12 месяцев и 85,7 против 56,3% через 24 месяца соответственно. Это способствует улучшению отдаленных результатов медицинской реабилитации: приросту МПК в позвоночнике на 1,82% через 12 месяцев и на 3,24% через 24 месяца, а в шейке бедренной кости – на 2,45% через 24 месяца, а также, вероятно, более низкой частоте развития новых остеопорозных переломов. Кроме того, парентеральная терапия золедроновой кислотой в дозе 5 мг 1 раз в год способствует поддержанию эффекта медицинской реабилитации в течение как минимум 2 лет, что проявляется в меньшей выраженности болевого синдрома в спине и в более высоких показателях КЖ по опроснику Qualeffo-41 как в целом, так и по отдельным доменам, таким как боль, подвижность, душевное состояние и общее состояние здоровья. В связи с хорошей приверженностью лечению при назначении 1 раз в год и ассоциирующейся с ней высокой эффективностью, терапия золедроновой кислотой может быть рекомендована в качестве базовой терапии ОП пациентам, проходящим медицинскую реабилитацию по поводу патологического остеопорозного ПП.



Поступила / Received 20.04.2023
Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2023
Принята в печать / Accepted 12.05.2023

Список литературы / References

- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., Kanis J.A., Пигарова Е.А., Родионова С.С. и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(2):4–21. <https://doi.org/10.14341/osteo12710>.
- Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Grebennikova T.A., Kanis J.A., Pigarova E.A., Rodionova S.S. et al. Summary of the draft federal clinical guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(2):4–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo12710>.
- Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>.
- Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M., Compston J., Cooper C., Stenmark J. et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8(1):136. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1>.
- Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Мылов Н.М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. *Вестник травматологии и ортопедии*. 1997;3(3):20–27. <https://doi.org/10.17816/vto108314>.
- Mikhailov E.E., Benevolenskaya L.I., Mylov N.M. Spine fractures in population selection of persons of 50 years and older. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 1997;3(3):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/vto108314>.
- Longo U.G., Loppini M., Denaro L., Maffulli N., Denaro V. Osteoporotic vertebral fractures: current concepts of conservative care. *Br Med Bull*. 2012;102:171–189. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr048>.
- Prather H., Hunt D., Watson J.O., Gilula L.A. Conservative care for patients with osteoporotic vertebral compression fractures. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2007;18(3):577–591. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2007.05.008>.
- Bautmans I., Van Arken J., Van Mackelenberg M., Mets T. Rehabilitation using manual mobilization for thoracic kyphosis in elderly postmenopausal patients with osteoporosis. *J Rehabil Med*. 2010;42(2):129–135. <https://doi.org/10.2340/16501977-0486>.
- Giangregorio L.M., Macintyre N.J., Thabane L., Skidmore C.J., Papaioannou A. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD008618. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008618.pub2>.
- Conley R.B., Adib G., Adler R.A., Åkesson K.E., Alexander I.M., Amenta K.C. et al. Secondary Fracture Prevention: Consensus Clinical Recommendations from a Multistakeholder Coalition. *J Bone Miner Res*. 2020;35(1):36–52. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3877>.
- Shibasaki K., Asahi T., Kuribayashi M., Tajima Y., Marubayashi M., Iwama R. et al. Potential prescribing omissions of anti-osteoporosis drugs is associated with rehabilitation outcomes after fragility fracture: Retrospective cohort study. *Geriatr Gerontol Int*. 2021;21(5):386–391. <https://doi.org/10.1111/ggi.14145>.
- Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Васильева В.А., Еремускин М.А. Роль длительного приема добавок кальция и витаминов D3 и B6 в поддержании эффекта медицинской реабилитации у пациентов с остеопорозом и высоким риском переломов. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(1):110–111. Режим доступа: <https://www.osteo-endojournals.ru/jour/article/view/12779>.
- Marchenkova L.A., Makarova E.V., Vasilyeva V.A., Eremushkin M.A. The role of long-term intake of calcium supplements, vitamins D3 and B6 in maintaining the effect of medical rehabilitation in patients with osteoporosis and high risk of fractures. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(1):110–111. (In Russ.) Available at: <https://www.osteo-endojournals.ru/jour/article/view/12779>.
- Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Васильева В.А. Влияние HDBA органик комплекса с витамином D и кальцием на качество жизни у лиц с высоким риском переломов, проходящих медицинскую реабилитацию. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;97(3):153–159. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-153-159>.
- Marchenkova L.A., Makarova E.V., Vasilyeva V.A. The influence of HDBA organic complex with vitamin D and calcium on quality of life in individuals at high risk of fractures undergoing medical rehabilitation. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2020;97(3):153–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-153-159>.
- Макарова Е.В., Марченкова Л.А., Еремускин М.А., Стяжкина Е.М., Развалова Д.В. Эффективность нового комплексного метода реабилитации с использованием механо- и кинезиотерапии в коррекции нарушений баланса у пациентов с компрессионными переломами позвонков на фоне остеопороза. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;97(3):160–166. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-160-166>.
- Makarova E.V., Marchenkova L.A., Eremushkin M.A., Styazhkina E.M., Razvalova D.V. Efficiency of a new complex rehabilitation method using mechano- and kinesiotherapy for balance disorders correction in patients with osteoporotic compression vertebral fractures. *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2020;97(3):160–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-160-166>.
- Lips P., Cooper C., Agnusdei D., Caullin F., Egger P., Johnell O. et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1999;10(2):150–160. <https://doi.org/10.1007/s001980050210>.
- Буйлова Т.В. Современные подходы к реабилитации пациентов с остеопорозом. международная классификация функционирования и реабилитационный диагноз. *Остеопороз и остеопатии*. 2020;23(1):58–59. Режим доступа: <https://www.osteo-endojournals.ru/jour/article/view/12745>.
- Builova T.V. Modern approaches to rehabilitation of patients with osteoporosis. international classification of functioning and rehabilitation diagnosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(1):58–59. (In Russ.) Available at: <https://www.osteo-endojournals.ru/jour/article/view/12745>.
- Егудина Е.Д., Калашникова О.С. Физическая реабилитация пациентов с остеопорозом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020;97(2):78–85. <https://doi.org/10.17116/kurort20209702178>.
- Egudina E.D., Kalashnikova O.S. Physical rehabilitation of patients with osteoporosis. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2020;97(2):78–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kurort20209702178>.
- Erhan B., Ataker Y. Rehabilitation of Patients With Osteoporotic Fractures. *J Clin Densitom*. 2020;23(4):534–538. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2020.06.006>.
- Oral A., Küçükdeveci A.A., Varela E., Ilieva E.M., Valero R., Berteau M., Christodoulou N. Osteoporosis. The role of physical and rehabilitation medicine physicians. The European perspective based on the best evidence. A paper by the UEMS-PRM Section Professional Practice Committee. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013;49(4):565–577. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24084415/>.
- Anderson P.A., Dimar J.R., Lane J.M., Lehman R.A. Jr. Rationale for Bone Health Optimization in Patients Undergoing Orthopaedic Surgery. *Instr Course Lect*. 2021;70:355–366. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33438921/>.
- Di Monaco M., Castiglioni C., Bardesono F., Milano E., Massazza G. Sarcopenia, osteoporosis and the burden of prevalent vertebral fractures: a cross-sectional study of 350 women with hip fracture. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(2):184–190. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087-2005991-2>.
- St Jeor J.D., Jackson T.J., Xiong A.E., Kadri A., Freedman B.A., Sebastian A.S. et al. Osteoporosis in spine surgery patients: what is the best way to diagnose osteoporosis in this population? *Neurosurg Focus*. 2020;49(2):E4. <https://doi.org/10.3171/2020.5.FOCUS.20277>.
- Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Герасименко М.Ю. Распространенность остеопороза, ассоциирующихся с ним переломов и уровня информированности по проблеме среди пациентов, проходящих медицинскую реабилитацию. *Лечащий врач*. 2020;(2):54–57. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.16.46.010>.
- Marchenkova L.A., Makarova E.V., Gerasimenko M.Yu. Prevalence of osteoporosis, associated fractures, and level of knowledge about this problem among the patients undergoing medical rehabilitation. *Lechaschi Vrach*. 2020;(2):54–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.16.46.010>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- Lyles K.W., Colón-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799–1809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074941>.
- Марченкова Л.А., Древал А.В., Прохорова Е.А., Лосева В.А. Приверженность больных постменопаузальным остеопорозом комбинированной терапии алендронатом натрия и колекальциферолом и ее влияние на эффективность лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(4):22–29. <https://doi.org/10.14341/probl201460422-29>.
- Marchenkova L.A., Dreval A.V., Prokhorova E.A., Loseva V.A. The adherence of postmenopausal osteoporosis patients to therapy with combination medication contains alendronic acid and colecalciferol and its impact on the effectiveness of treatment. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(4):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201460422-29>.

28. Landfeldt E., Ström O., Robbins S., Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures--the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporos Int.* 2012;23(2):433–443. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1549-6>.
29. 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).
30. Dusdal K., Grundmanis J., Luttin K., Ritchie P., Rompre C., Sidhu R., Harris S.R. Effects of therapeutic exercise for persons with osteoporotic vertebral fractures: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):755–769. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1497-6>.
31. Garg B., Dixit V., Batra S., Malhotra R., Sharan A. Non-surgical management of acute osteoporotic vertebral compression fracture: A review. *J Clin Orthop Trauma.* 2017;8(2):131–138. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2017.02.001>.
32. Giangregorio L., Papaioannou A., Cranney A., Zytaruk N., Adachi J.D. Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35(5):293–305. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.11.001>.
33. Hadji P., Ziller V., Gamberdinger D., Spieler W., Articus K., Baier M., Moericke R., Kann P.H. Quality of life and health status with zoledronic acid and generic alendronate: a secondary analysis of the Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int.* 2012;23(7):2043–2051. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1834-4>.
34. Lambrinoudaki I., Vlachou S., Galapi F., Papadimitriou D., Papadimas K. Once-yearly zoledronic acid in the prevention of osteoporotic bone fractures in postmenopausal women. *Clin Interv Aging.* 2008;3(3):445–451. <https://doi.org/10.2147/cia.s2046>.
35. Hamdy R.C. Zoledronic acid: clinical utility and patient considerations in osteoporosis and low bone mass. *Drug Des Devel Ther.* 2010;4(4):321–335. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6287>.

Информация об авторе:

Марченкова Лариса Александровна, д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий отделом соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии; 121099, Россия, Москва, ул. Новый Арбат, д. 32; MarchenkovaLA@nmicrk.ru

Information about the author:

Larisa A. Marchenkova, Dr.Sci.(Med.), Chief Researcher, Head of the Department of Somatic Rehabilitation, Reproductive Health and Active Longevity, National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; 32, Novyy Arbat St., Moscow, 121099, Russia; MarchenkovaLA@nmicrk.ru