

Терапия остеопороза золедроновой кислотой 5 мг один раз в год: фокус на пациента

И.А. Баранова

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Остеопороз (ОП) и связанные с ним переломы являются серьезной проблемой как для самого пациента, так и для здравоохранения в целом. Согласно подсчетам, 14 млн человек в Российской Федерации (10% населения страны) страдают ОП, еще 20 млн имеют остеопению, таким образом, у 34 млн человек отмечается высокий риск переломов. По данным Федерального центра профилактики остеопороза, среди городского населения 24% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше уже имели переломы [1]. Прогнозируется, что к 2050 г. на фоне общего снижения численности и старения населения России число больных ОП в нашей стране вырастет на треть [2].

Остеопоротические переломы, особенно переломы бедра и позвонков, приводят к болевому синдрому, беспомощности, частым госпитализациям, снижению качества жизни и обуславливают высокий уровень летальности. Ежегодные общие затраты на медицинскую помощь при ОП оцениваются в 17 млрд долларов в США [3] и 31,7 млрд евро в странах Европы [4].

В настоящее время врачи имеют большой выбор лекарственных средств, способных предотвратить остеопоротические переломы. Среди них в течение многих лет препаратами первого выбора являются бисфосфонаты (БФ). Данный обзор посвящен золедроновой кислоте – БФ 3-го поколения, назначаемому 1 раз в год в виде внутривенной инфузии. В большинстве статей основное внимание уделяется результатам проведенных исследований, прежде всего, предотвращению развития новых переломов, динамике минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и костных маркеров. Это, безусловно, позволяет продемонстрировать эффективность препарата. Однако за цифрами часто теряется характеристика пациентов, которым может быть назначено лечение. В этой статье приведена доказательная база для применения препарата у больных с различными показаниями (см. таблицу) и обсуждаются вопросы, представляющие интерес для практических врачей.

Женщины в постменопаузе – основная группа пациентов, нуждающихся в профилактике и лечении ОП. Увеличение частоты переломов происходит с возрастом, но у женщин встречается чаще, чем у мужчин. Снижение МПКТ быстрее прогрессирует также у женщин и связано с началом менопаузы. После 65 лет значимо возрастает риск переломов; например, переломы позвонков определяются у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин [5].

Доказательства эффективности золедроновой кислотой у женщин с постменопаузальным ОП были получены (см. таблицу) в исследовании HORIZON-PFT [6], в котором участвовали пациентки 65–89 лет, т. е. возрастной интервал был достаточно большой. В группе женщин, получавших лече-

ние золедроновой кислотой, 29,4% были в возрасте до 70 лет, 31,9% – от 70 до 74 лет, 38,6% – 75 лет и старше. Критерии включения соответствовали действующим рекомендациям медикаментозной терапии для женщин в постменопаузе:

- ОП при остеоденситометрии (Т-критерий $\leq -2,5$ SD), наличие или отсутствие остеопоротических переломов;
- спонтанные и низкотравматичные переломы, особенно переломы бедра или позвонков (клинические или выявленные при рентгеноморфометрическом исследовании).

В исследовании HORIZON-PFT учитывали Т-критерий в области шейки бедра, переломы позвонков (по крайней мере, 2 легкие или 1 умеренно выраженная деформации позвонков по данным рентгеноморфометрического исследования). Оценка FRAX абсолютного риска переломов бедра и основных остеопоротических переломов была введена позже и не могла быть применена в данном исследовании, как и в других ранее проведенных исследованиях пероральных БФ.

Среди пациенток, рандомизированных в группу лечения золедроновой кислотой 5 мг 1 раз в год, у 72,6% Т-критерий шейки бедра был $< -2,5$ SD. Большинство пациенток (62,4%) имели деформации позвонков (1 перелом – 28,2%, ≥ 2 переломов – 34,1%). Предшествующие переломы позвонков увеличивают риск последующих переломов позвонков, а также становятся предикторами переломов других локализаций, в том числе шейки бедра [7]. По данным R. Lindsey и соавт. [8], у больных с ≥ 1 переломом позвонков риск развития последующих переломов позвонков в течение года увеличивается более чем в 5 раз по сравнению с таковым у лиц без предшествующих переломов. Несмотря на тяжесть ОП и высокий риск развития переломов, у больных в HORIZON-PFT через 3 года терапии золедроновой кислотой риск переломов бедра по сравнению с принимавшими плацебо снизился на 41%, переломов позвонков, определенных при рентгеноморфометрическом исследовании, – на 70%, периферических переломов – на 25%, клинических переломов позвонков – на 77%, всех клинических переломов – на 33%. Снижение риска переломов продемонстрировано во всей популяции пациентов [6].

В 2010 г. опубликованы результаты 6-летнего наблюдения за пациентками, участвующими в HORIZON-PFT [9]. В исследовании оценивали, может ли увеличение длительности терапии золедроновой кислотой 5 мг > 3 лет способствовать дальнейшему поддержанию МПКТ и предупреждению переломов. Из 1233 пациенток, на протяжении 3 лет принимавших золедроновую кислоту в исследовании HORIZON-PFT, 616 продолжали прием препарата еще 3 года. У остальных женщин лечение было прекращено, и в течение этих лет они получали плацебо ($n=617$). У пациенток, продол-

О Б З О Р

Доказательная база для назначения золедроновой кислоты больным с различными показаниями

Показания	лечение [6]	Постменопаузальный ОП профилактика [12]	пациентки, ранее принимавшие пероральные формы БФ [13]	ОП у мужчин [36]	Глюкокортикоидный ОП [70] лечение	После перелома бедра [49]
Исследование	HORIZON-RFT	HORIZON-RFT	HORIZON-GIO	HORIZON-GIO	HORIZON-RFT	HORIZON-RFT
Тип исследования	Двойное слепое рандомизированное	Двойное слепое рандомизированное	Двойное слепое сравнительное в па- раллельных группах	Двойное слепое сравнительное в па- раллельных группах	Двойное слепое сравнительное в параллельных группах	Двойное слепое рандомизированное
Контроль	Плацибо	Плацибо	Алендронат	Алендронат	Ризедронат	Плацибо
Длительность, годы	3	2	1	2	1	3
Число пациентов, включенных в исследование	7736	581	225	302	288	545
Возраст, годы	Плацибо 73,0±5,4 Золедроновая кислота 73,1±5,34	Плацибо 60,5±8,0 Золедроновая кис- лота ежедневно 59,9±7,6 Золедроновая кис- лота 1 раз в 2 года 59,6±8,0	Алендронат 68,0±7,5 Золедроновая кис- лота 67,6±8,3	Алендронат 63,5±10,98 Золедроновая кис- лота 64,5±9,90	Ризедронат 58,1±14,7 Золедроновая кислота 56,3±15,4	Плацибо 74,6±9,86 Золедроновая кислота 74,4±9,48
Критерии включения	T<-2,5 SD в шейке бедра или T<-1,5 SD + переломы позвонков	Остеопения, <1 деформации по- звонков I степени МПКТ	Прием алендроната не менее 1 года, до лечения алендрона- том T <-2,0 SD в поясничном отделе шейке бедра	T <=2,0 SD в шейке бедра и <=1,0 SD в поясничном отделе позвоночника или <-1,0 SD в шейке бедра + переломы позвонков и перифе- рические переломы	Прием пероральных ГК >7,5 мг/сут <3 мес >3 мес	Остеопоротический пе- релом бедра в течение предыдущих 3 мес
Конечные точки оценки	Переломы МПКТ Костные биомаркеры	Костные биомаркеры	МПКТ Костные биомаркеры Биопсия кости Предпочтение большых	МПКТ Костные биомаркеры Предпочтение большых	МПКТ Костные биомаркеры	Переломы Летальность
Снижение риска переломов по срав- нению с контролем	Переломы бедра – 41% (p=0,002) Переломы позвон- ков при реттено- морфометрии – 70% (p<0,001) Периферические переломы – 25% (p<0,001) Все клинические переломы – 33%	Переломы бедра – 41% (p=0,002) Переломы позвон- ков при реттено- морфометрии – 70% (p<0,001) Периферические переломы – 25% (p<0,001) Все клинические переломы – 33%	Малое число наблюдений, нет различий	Малое число наблюдений, нет различий	Малое число наблюдений, нет различий	Клинические переломы – 35% (p=0,001) Внепозвоночные пере- ломы – 27% (p=0,03) Клинические переломы позвонков – 46% (p=0,02)

Показания	лечение [6]	Постменопаузальный ОП профилактика [12]	пациентки, ранее принимавшие пероральные формы БФ [13]	ОП у мужчин [36]	Глюкокортикоидный ОП лечение	После перелома бедра [49]
Динамика МПКТ по сравнению с исходными показателями: общий показатель бедра	+6,02% (p<0,001)	Золедроновая кислота ежегодно и 1 раз в 2 года по сравнению с плацебо +2,91 и +2,28 против	0,12% против 0,83% (p>0,1)	+6,1% против +6,2% (p=0,7)	1,21% (+1,65% против +0,45%; p<0,0001)	+5,5% против -0,9% (p<0,001)
шейка бедра	+5,06% (p<0,001)	-1,45% (p<0,001) +2,20 и +1,64% против -1,35% (p<0,001)		1,51% (+1,54% против +0,03%; p<0,0001)	1,06% (+1,45% против 0,39%; p=0,005)	+3,6% против -0,9% (p<0,001)
поясничный отдел позвоночника	+6,71% (p<0,001)	5,18 и 4,42% против -1,32% (p<0,001)		1,96% (2,60% против 0,64%; p<0,0001)	1,36% (4,06% против 2,71%; p=0,0001)	
Летальность						-28% (p=0,01)

(p<0,001)
Клинические переломы позвонков – 77% (p<0,001)

живших терапию золедроновой кислотой 5 мг, МПКТ шейки бедра осталась стабильной. Прекращение лечения приводило к небольшому, но значимому снижению МПКТ: разница между группами через 6 лет составила 1,04% (95% ДИ 0,4–1,7; p=0,0009). Тем не менее МПКТ у пациенток, прекративших прием золедроновой кислоты, была выше, чем до начала лечения. Такие же результаты получены и в других областях измерения: в общем показателе бедра различие между группами составило 1,2% (p<0,0001), в поясничном отделе позвоночника – 2,03% (p=0,0018). Биохимические маркеры остались неизменными в группе лечения, но немного увеличились в группе плацебо. По сравнению с группой прекративших прием золедроновой кислоты после 3 лет лечения в группе пациенток, продолживших терапию, наблюдалось снижение на 52% (p=0,04) риска новых переломов позвонков по данным рентгеноморфометрии. Отсутствовали значимые различия между группами по переломам бедра, клиническим переломам позвонков, периферическим переломам. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациентки с высоким риском переломов, особенно переломов позвонков, могут продолжить ежегодный прием золедроновой кислоты 5 мг 1 раз в год [9].

Женщины в постменопаузе с остеопенией (Т-критерий при остеоденситометрии от -1,5 до -2,5 SD). В последнее десятилетие активно обсуждается вопрос о необходимости и экономической целесообразности фармакотерапии у пациенток в постменопаузе с остеопенией. Снижение костной массы прогрессирует с возрастом, что значительно повышает риск развития переломов. Кроме того, МПКТ – один из основных, но не единственный фактор риска переломов. Поэтому они могут возникать при показателях, соответствующих, по критериям ВОЗ, остеопении. К примеру, по данным J.C. Netelenbos и соавт. [10], 21% рентгеноморфометрически подтвержденных переломов позвонков были определены у женщин в постменопаузе с остеопенией. В проспективном исследовании американских женщин 65 лет и старше 46% случаев переломов бедра произошло у пациенток с ОП, а 54% – у больных с более высокими показателями по данным остеоденситометрии [11].

Оценка эффективности и безопасности золедроновой кислоты по сравнению с плацебо была проведена у пациенток 45 лет и старше в постменопаузе с остеопенией (Т-критерий поясничного отдела позвоночника <-1 SD, но >-2,5 SD и Т-критерий в шейке бедра >-2,5 SD) [12]. В исследование не включали пациенток с более чем 1 переломом позвонков легкой степени или хотя бы 1 переломом позвонков II и III степени. На протяжении 2 лет пациентки получали золедроновую кислоту 5 мг в режимах 1 раз в год или 1 раз в 2 года. Оба режима введения способствовали предупреждению снижения костной массы и продемонстрировали высокий профиль безопасности.

Современные клинические рекомендации описывают необходимость фармакотерапии у женщин в постменопаузе с низкой костной массой и высоким риском переломов, рассчитанным по FRAX. Многие пациентки, участвовавшие в приведенном исследовании золедроновой кислоты, не соответствовали этим новым критериям, поскольку FRAX и последние клинические рекомендации, основанные на оценке риска переломов, появились уже после начала исследования. Однако на динамику МПКТ не влияли возраст или исходные показатели костной массы, и это позволило предположить,

что женщины с остеопенией, нуждающиеся в фармакотерапии, будут отвечать на лечение золедроновой кислотой 5 мг 1 раз в год, как и пациентки в исследовании М. McClung и соавт. [12], а режим введения 1 раз в 2 года может быть применен у пациенток со средним риском переломов.

Перевод с лечения пероральными БФ на инфузию золедроновой кислотой. Золедроновая кислота 5 мг 1 раз в год может быть назначена не только женщинам, впервые начавшим лечение ОП, но и ранее уже получавшим пероральные БФ. По данным исследования, продолжавшегося 12 мес, у женщин в постменопаузе, ранее принимавших алендронат не менее 1 года (в среднем 4 года) и в дальнейшем переведенных на режим внутривенной инфузии золедроновой кислоты 5 мг 1 раз в год, не выявлены значимые различия в динамике МПКТ и общем числе нежелательных явлений по сравнению с группой пациенток, продолживших прием пероральной формы БФ [13].

Каковы преимущества золедроновой кислоты перед пероральными БФ?

Проблема приверженности терапии. Приверженность терапии является одним из важнейших факторов успешного лечения. Приверженность терапии определяется ее постоянством (время от начала терапии до ее прекращения) и комплаентностью (соблюдение интервала и режима дозирования). Характеристикой комплаентности является величина medication-possession ratio (MPR) — отношение количества дней приема препарата к числу дней, необходимых для лечения. Как и при других хронических заболеваниях, приверженность лечению у женщин с постменопаузальным ОП крайне низкая. Часто пациентки вообще не считают себя больными, что связано с отсутствием или слабой выраженностью симптомов болезни до момента возникновения перелома, или не понимают преимуществ терапии, поскольку она не оказывает такого быстрого клинического эффекта, как в случаях лечения острых заболеваний. Подсчитано, что уже в течение первого года лечения приблизительно 75% женщин не привержены терапии и почти 50% прекращают прием антиостеопоротических препаратов [14].

Показана высокая эффективность пероральных БФ в лечении ОП. В реальной клинической практике, по данным ряда наблюдательных исследований, снижение риска переломов у женщин в постменопаузе с высокой приверженностью лечению сопоставимо с данными, полученными в крупных рандомизированных клинических исследованиях [15]. Наоборот, недостаточная приверженность лечению нивелирует доказанную эффективность терапии, проявляется значительно более высокой частотой переломов, снижением качества жизни, увеличением риска госпитализаций, связанных с развитием не только остеопоротических переломов, но и их осложнений (нозокомиальные инфекции и тромбоэмболия легочной артерии) [16]. В этих случаях поистине актуальной становится фраза Е. Коор: «Лекарство не работает, если пациент не принимает его». По данным исследований, проведенных в последние годы, многие пациенты прекращают лечение в первые 3 мес после его начала. К примеру, в течение первого года терапии постоянство ежедневного приема пероральных БФ варьирует от 25 до 35%, а еженедельного приема — от 35 до 45% [17]. Только в одном исследовании было продемонстрировано преимущество БФ в режиме 1 раз в месяц [18], не подтвердившееся в других исследованиях [19, 20].

Определена взаимосвязь между комплаентностью больных и частотой переломов. Эффект лечения пероральными формами БФ проявляется только при комплаентности около 50% и прогрессивно увеличивается, если уровень комплаентности составляет 75% и более [21]. По данным F.J. Penning-van Beest и соавт. [22], у пациенток с низкой комплаентностью риск переломов увеличивался на 45% по сравнению с больными, строго соблюдающими режим терапии (MPR \geq 80%). В исследовании, выполненном в Бельгии, показано, что каждое снижение MPR на 1% приводит к увеличению риска переломов бедра на 0,4% [23].

Недостаточная приверженность лечению пероральными БФ отчасти связана с частотой приема, необходимостью приема натощак с соблюдением интервала перед приемом пищи, невозможностью лечь после приема препарата, нежелательными эффектами со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Режим введения золедроновой кислоты 1 раз в год гарантирует 100% приверженность лечению и его эффективность не менее 1 года.

Сравнение эффективности. В настоящее время не проведены сравнительные исследования, позволяющие оценить эффективность различных БФ в снижении риска переломов. Однако в 2011 г. были опубликованы данные метаанализа [24], включавшего более 20 000 женщин с постменопаузальным ОП из 8 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в том числе золедроновой кислоты [6], этидроната [25], ибандроната [26], алендроната [27–29] и ризедроната [30, 31]. Оценена эффективность этих БФ в предупреждении развития переломов позвонков (выявленных при ретгеноморфометрии), бедра, периферических переломов. Средний возраст пациенток составил около 70 лет. Оценивалась вероятность того, что то или иное вмешательство даст наиболее значительные преимущества по сравнению с плацебо. Терапия золедроновой кислотой была наиболее эффективной в снижении риска переломов позвонков и (наравне с алендронатом) переломов бедра. Ризедронат превосходил другие БФ в предупреждении развития периферических переломов (без переломов бедра). С вероятностью 94% золедроновая кислота была более эффективна, если ставилась задача в равной степени предупредить развитие различных переломов. Продемонстрировано преимущество препарата в условиях неодинакового уровня затрат на лечение переломов различной локализации, качества жизни больных после разных переломов и ежегодного уровня заболеваемости.

Мужчины с ОП. Эта категория пациентов не так давно привлекла внимание клиницистов, поскольку долго считалось, что ОП — сугубо женское заболевание. Каждый 4-й мужчина старше 60 лет подвержен развитию переломов [32], 16% мужчин старше 50 лет и 35% старше 85 лет падают каждый год [33]. 30% переломов бедра и 20% переломов позвонков происходит у мужчин [34]. Частота переломов бедра в 2–3 раза больше у женщин, но летальность в течение 1 года после этих переломов приблизительно в 2 раза выше у мужчин [35].

ОП у мужчин — гетерогенное заболевание, вызванное многими причинами. Первичный ОП обычно возникает в результате возрастной потери костной массы. Выделяют также идиопатический ОП у мужчин младше 60 лет, который может быть обусловлен генетическими и средовыми нарушениями. К наиболее частым причинам вторичного

ОП относят синдром Кушинга или прием пероральных форм глюкокортикоидов (ГК), злоупотребление алкоголем, первичный или вторичный гипогонадизм, низкое потребление кальция и дефицит или недостаточность витамина D (25-гидроксивитамин D сыровотки <30 нг/мл, или 75 нмоль/л), курение, лечение аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона при опухоли предстательной железы.

Согласно рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу [7], кандидатами на лечение являются мужчины с высоким риском переломов:

- 65 лет и старше и с Т-критерием $\leq -2,5$ SD (в любой области измерения);
- 50 лет и старше с переломами периферических костей при низком уровне травмы или с переломами позвонков и Т-критерием $\leq -1,5$ SD;
- любого возраста с клинической картиной гипогонадизма и Т-критерием $\leq -1,5$ SD;
- 40–50 лет с предшествующими переломами при низком уровне травмы и значениями Z-критерия $< -2,0$ SD.

Количество препаратов для лечения ОП у мужчин ограничено. Препаратами первого выбора являются пероральные БП (алендронат и ризедронат) и золедроновая кислота для парентерального введения.

Сравнительное 2-летнее исследование золедроновой кислоты 5 мг 1 раз в год с алендронатом было проведено у мужчин с первичным ОП и ОП, связанным с гипогонадизмом (низкий уровень тестостерона – 7,8% больных) [36]. В группе мужчин, принимавших золедроновую кислоту, 6,5% были младше 50 лет, 39,6% – от 50 до 64 лет, 38,3% – от 65 до 74 лет и 15,6% – 75 лет и старше. В исследование были включены мужчины с Т-критерием шейки бедра ≤ -2 SD и поясничного отдела позвоночника ≤ -1 SD или с Т-критерием ≤ -1 SD в шейке бедра с предшествующими низкотравматичными переломами позвонков, или периферическими переломами, или переломами позвонков по данным рентгеноморфометрии. У 35% пациентов Т-критерий поясничного отдела позвоночника был $< -2,5$ SD. Падения за последние 12 мес отмечены у 19,5% мужчин. Имели переломы в анамнезе 63,6% пациентов, из них у 36% Т-критерий в шейке бедра был < -2 SD или в поясничном отделе позвоночника < -1 SD. Исследование продемонстрировало одинаковые динамику МПКТ, костных биохимических маркеров и безопасности золедроновой кислоты 5 мг по сравнению с алендронатом.

Пациенты с переломами бедра. Ожидается, что в 2050 г. во всем мире число переломов бедра у мужчин увеличится на 310%, а у женщин – на 240% [37]. После перелома бедра в длительном уходе нуждается 10–20% больных, но их количество увеличивается в старших возрастных группах [38]. У пациентов с переломами бедра частота новых остеопоротических переломов составляет 10,4 на 100 пациентов/год, что в 2,5 раза выше, чем у лиц того же возраста без переломов. Повторные переломы бедра возникают у 5–10% пациентов, а средний интервал между первым и вторым переломами составляет 3,3 года [39, 40]. Летальность достигает 20–24% в первый год после перелома бедра [41, 42], и высокий риск летального исхода сохраняется не менее 5 лет [43]. Среди выживших большое число больных теряют функциональную активность и независимость: в течение 1 года после перелома 40% не способны передвигаться самостоятельно, 60% требуется посторонняя помощь [44], 33% становятся полностью зависимы от родных и близких или оказываются в медико-

социальных учреждениях [45–47]. Потеря самостоятельности настолько ужасна для пожилых людей, что 80% женщин старше 75 лет предпочли бы смерть нахождению в социальном учреждении после перелома бедра [48]. Несмотря на драматичность ситуации, ограниченное число больных с переломами бедра получают необходимую фармакотерапию ОП.

В Российской Федерации регистрируется высокий уровень летальности после перелома проксимального отдела бедра, в ряде городов доходящий до 45–50% в первый год после перелома [2]. Это связано, прежде всего, с чрезвычайно низким уровнем хирургической помощи больным с переломами бедра. По данным ряда исследований, только 33–40% больных с переломом проксимального отдела бедра госпитализируют, и лишь 13% получают оперативное пособие. Около 24% больных с переломом бедра вообще не регистрируют в статистике, поскольку они не обращаются за медицинской помощью и наблюдаются только участковым терапевтом. Из выживших пациентов с переломом проксимального отдела бедра 33% остаются прикованными к постели, у 42% активность ограничена квартирой, выходят на улицу только 15%, возвращаются к уровню активности, предшествовавшему перелому, 9% [2].

Исследование HORIZON-RFT – единственное, в котором оценивали эффективность и безопасность фармакотерапии у больных с переломами проксимального отдела бедра [49]. Оно включало пожилых пациентов обоего пола (76,7% женщин и 23,3% мужчин) после хирургической операции по поводу перелома бедра, произошедшего при минимальной травме (т. е. при падении с высоты роста или с меньшей высоты), имеющих сопутствующие заболевания и высокий риск падений. Первую инфузию золедроновой кислоты 5 мг проводили в интервале 90 дней после операции. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия, ИБС, остеоартрит, перенесенный инсульт, депрессия и СД. Тахикардия отмечалась у 5,8% пациентов в группе плацебо и у 7,5% в группе золедроновой кислоты 5 мг. Лечение золедроновой кислотой 5 мг 1 раз в год способствовало снижению риска клинических переломов на 35%, периферических переломов на 27%, клинических переломов позвонков на 46% по сравнению с плацебо [49].

Нарушение заживления или несращение переломов бедра возникает приблизительно в 5% случаев межвертельных и подвертельных переломов и у более чем 36% больных с переломом бедра после операции остеосинтеза. Их частота увеличивается с возрастом [50, 51]. Основное действие БФ – подавление костной резорбции вследствие ингибирования остеокластов. Возникали опасения, что они могут нарушать ремоделирование, минеральный состав и эластичную силу заживающей кости. Один из вопросов, который задают врачи, наблюдающие больных после переломов, особенно таких тяжелых, как перелом бедра, – *могут ли БФ оказывать негативное влияние на заживление переломов, особенно если препарат назначается вскоре после перелома?* Результаты исследования HORIZON-RFT показали отсутствие достоверных различий в задержке заживления переломов между 2 группами исследования: 34 пациента (3,2%) в группе золедроновой кислоты 5 мг и 29 (2,7%) в группе плацебо (ОР 1,17; 95% ДИ 0,72–1,90; $p=0,61$) [49]. Вторичный анализ исследований HORIZON-RFT не выявил нарушения заживления переломов при лечении золедроновой кислотой даже в тех случаях, когда инфузия была назначена в первые 2 нед после операции [52].

Снижение летальности. Кроме снижения риска новых переломов, в HORIZON-RFT были впервые получены данные о влиянии лечения ОП на выживаемость больных. Относительный риск (ОР) смертельных исходов снизился на фоне терапии золедроновой кислотой 5 мг по сравнению с плацебо на 28% [49]. Причины снижения летальности под влиянием эффективного лечения ОП неясны. Безусловно, золедроновая кислота предупреждает развитие новых переломов. В свою очередь переломы позвонков, бедра и периферические переломы приводят к 2–3-кратному увеличению летальности [53–55]. Однако полностью объяснить снижение летальности уменьшением риска переломов нельзя. В исследовании the Study of Osteoporotic Fractures переломы бедра и костей таза были ассоциированы с увеличением риска летальности в 2,4 раза, но лишь 14% смертельных исходов были следствием переломов [56]. J.A. Kanis и соавт. [57, 58] при изучении регистра пациентов в Швеции пришли к выводу, что после переломов бедра только 17–32% смертельных исходов (в зависимости от возраста) могли быть непосредственно связаны с этими переломами, а после переломов позвонков с последующей госпитализацией – лишь 28%. Основываясь на этих данных, M.J. Bolland и соавт. [59] определили: если приблизительно 20% больных умирает в течение 1 года после перелома бедра, то только 4–6% смертельных исходов могут быть обусловлены переломами. В свою очередь, если эффективная терапия ОП снижает риск переломов приблизительно на 50%, можно предсказать уменьшение летальности от переломов бедра на 2–3% [59]. А в исследовании золедроновой кислоты предупреждение развития новых переломов могло бы объяснить снижение летальности только на 8% [60], что является малой частью полученного результата.

В исследовании HORIZON-RFT установлена одинаковая частота пневмонии, злокачественных и сердечно-сосудистых заболеваний в группах пациентов, получавших золедроновую кислоту и плацебо, однако число смертей вследствие этих заболеваний имело тенденцию к снижению только в группе золедроновой кислоты [49]. Предполагают, что лечение ОП поддерживает физиологическое состояние организма, помогая ему справиться с острым заболеванием и выздоравливать [60]. Это подтверждается данными о том, что снижение летальности при терапии ОП наблюдалось только в популяции, более подверженной переломам, и с высоким исходным уровнем летальности. В другой популяции с низким риском переломов или смертельных исходов вследствие переломов снижение уровня летальности было не столь явным и, возможно, нивелировалось другими, более частыми, причинами смерти.

Обсуждаются и другие возможные механизмы снижения летальности [59]. БФ могут накапливаться в кальцинированных кровеносных сосудах вследствие высокой аффинности к минерализованным тканям, а ингибирование мевалонатного пути в сосудистой стенке влияет на локальное образование оксида азота [61]. Это в свою очередь воздействует на некоторые компоненты атерогенного процесса, включая адгезию к эндотелиальной поверхности моноцитов, агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток и вазоконстрикцию [62]. Таким образом, действие БФ на сосудистую стенку, подобное таковому статинов, может способствовать снижению летальности. Из-за ограниченности клинических данных, доказывающих или опро-

вергающих эту гипотезу, она остается лишь предположением и требует дальнейших исследований. Другой возможный механизм может быть связан с воспалительным процессом слабой степени выраженности после внутривенной инфузии золедроновой кислоты, вызывающей частые нежелательные гриппоподобные и температурные реакции. Предполагается, что этот механизм может стимулировать изменения на клеточном уровне, которые в конечном счете усиливают способность организма справляться со стрессовыми факторами и таким образом влиять на выживаемость [63, 64].

Снижение не только заболеваемости, но и летальности требует активного терапевтического вмешательства у пожилых людей с ОП и высоким риском переломов.

Пациенты, начавшие или длительно продолжающие пероральный прием ГК. Эти препараты являются основой терапии многих воспалительных и иммунных заболеваний. Однако постоянный их прием приводит к развитию большого числа осложнений, среди которых наиболее частым является глюкокортикоидный ОП и связанные с ним переломы. Он возникает у лиц любого пола и возраста и обуславливает более половины случаев ОП в молодом возрасте. Переломы возникают у 30–50% таких больных [65, 66]. По данным метаанализа, при длительном приеме ГК 5 мг/сут и более в преднизолоновом эквиваленте ОР переломов любой локализации составляет 1,91, переломов бедра – 2,01, переломов позвонков – 2,86 по сравнению с лицами того же возраста и пола, не принимающими пероральные ГК [67]. Риск переломов возрастает с увеличением суточной дозы ГК. Наиболее высок риск при длительном лечении пероральными формами ГК в дозе 7,5 мг/сут и более в преднизолоновом эквиваленте. Однако даже доза 2,5–7,5 мг/сут достоверно увеличивает риск переломов позвонков и бедра, что указывает на отсутствие «безопасной дозы» пероральных ГК [68].

Резкое снижение МПКТ и возникновение переломов наблюдаются уже в первые 3–6 мес постоянного приема пероральных ГК. Поэтому в современных клинических рекомендациях указывается на необходимость раннего назначения антиостеопоротических препаратов. В последних рекомендациях Американской коллегии ревматологов (2010) рассматривается необходимость назначения БФ (алендроната, ризедроната, золедроновой кислоты) женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 50 лет не только при реальном, но и при планируемом длительном (≥ 3 мес) приеме пероральных ГК: в группах среднего и высокого риска по FRAX при любой суточной дозе, в группе низкого риска при дозе $\geq 7,5$ мг/сут и более [69].

Эффективность золедроновой кислоты 5 мг была доказана в исследовании HORIZON-GIO [70] при сравнении с пероральным БФ ризедронатом, эффективность которого у этой категории больных была показана ранее. В исследовании были включены больные обоого пола, как длительно (> 3 мес) принимающие ГК в дозе $\geq 7,5$ мг/сут (группа лечения), так и только начавшие их прием (группа профилактики). Пациенты имели различные заболевания, требующие длительной терапии ГК, но наиболее часто регистрировали ревматоидный артрит (РА), ревматическую полимиалгию, системную красную волчанку и бронхиальную астму. Следует обратить внимание, что средние показатели МПКТ у больных, включенных в исследование, в группе лечения соответствовали остеопении [Т-критерий поясничного отдела позвоночника -1,34 (1,34) SD], а группе профилактики –

нормальным значениям $[-0,95 (1,45) \text{ SD}]$. Назначение БФ при таких показателях МПКТ весьма обоснованно, поскольку переломы при глюкокортикоидном ОП возникают при более высокой МПКТ, чем при постменопаузальном или сенильном ОП [71]. Согласно многим европейским рекомендациям, рекомендациям Великобритании, Российской ассоциации по остеопорозу, назначение фармакотерапии должно рассматриваться у больных с Т-критерием $\leq -1,5 \text{ SD}$. Исследование HORIZON-GIO продемонстрировало более высокую динамику МПКТ через 1 год при лечении золедроновой кислотой 5 мг 1 раз в год по сравнению с ризедронатом. Количество переломов не различалось между группами, что могло быть обусловлено небольшим числом случаев, а также высокой эффективностью обоих препаратов [70]. Ранее достоверное снижение риска переломов при лечении глюкокортикоидного ОП было продемонстрировано при сравнении ризедроната с плацебо [72].

Пациенты пожилого и старческого возраста. ОП часто называют возрастным заболеванием. Около 75% переломов бедра, позвонков и дистального отдела предплечья возникает у лиц 65 лет и старше [73]. У этих пациентов наблюдается неудовлетворительная приверженность терапии, что обычно связано со снижением памяти, большим числом сопутствующих заболеваний. Люди этого возраста ежедневно вынуждены принимать 5–7 и более препаратов. Это существенно осложняет соблюдение режима терапии, особенно по мере увеличения числа используемых медикаментов. Достаточно часто возникает «конфликт» различных препаратов, влияющий на их абсорбцию из ЖКТ (в том числе в случае обязательного применения в утренние часы строго натощак), увеличивается выраженность нежелательных побочных эффектов. Многие пациенты не способны выполнять все требования, связанные с пероральным приемом БФ (например, не ложиться в течение 30 мин после приема препарата).

Золедроновая кислота 5 мг 1 раз в год может решить проблемы плохой переносимости и низкой приверженности лечению при использовании пероральных БФ в этом возрасте. В исследованиях HORIZON-PFT и HORIZON-RFT участвовали 4751 больной 65 лет и старше и 2083 пациентов 75 лет и старше. В исследовании HORIZON-RFT 13,1% больных с переломами бедра, принимавших золедроновую кислоту, были в возрасте 85 лет и старше (до 98 лет) [49]. В этих исследованиях не выявлено различия в эффективности и безопасности золедроновой кислоты в разных возрастных группах [6, 49]. Анализ, объединяющий данные обоих исследований, продемонстрировал эффективность золедроновой кислоты 5 мг у женщин старше 75 лет в снижении риска клинических переломов любой локализации, клинических переломов позвонков и периферических переломов по сравнению с плацебо (10,8% против 16,6%; 1,1% против 3,7% и 9,9% против 13,7% соответственно). Частота серьезных нежелательных явлений и летальность не отличались от плацебо [74]. В исследовании ОП у мужчин золедроновую кислоту получали 38,3% пациентов 65–74 лет и 15,6% 75 лет и старше. В HORIZON-GIO лечение было назначено соответственно 27,9 и 7% больных глюкокортикоидным ОП тех же возрастных групп. Полученные результаты демонстрируют эффективность препарата у людей пожилого и старческого возраста.

При лечении ОП часто возникает вопрос о **возможном сочетании нескольких препаратов**. В большинстве ранее проведенных исследований пациентам обязательно назначали пре-

параты кальция или препараты кальция и витамина D. Возможность сопутствующего приема других антирезорбтивных препаратов не рассматривалась. В HORIZON-PFT группа, получающая лечение золедроновой кислотой, состояла как из пациентов, до исследования не принимавших антиостеопоротические препараты (79%), так и из больных, ранее получавших лечение некоторыми разрешенными в этом исследовании лекарственными средствами. На протяжении исследования более 5% пациентов этой подгруппы использовало сопутствующие препараты (ралоксифен – 41,6%, кальцитонин – 16,5%, конъюгированные эстрогены – 13,1%, эстрадиол – 8,2%) [6]. В HORIZON-RFT 9,3% больных получали сопутствующее противоостеопоротическое лечение (кальцитонин, ралоксифен, тиболон, гормонозаместительная терапия) [49].

Экономическая эффективность. В отличие от пероральных форм БФ и ибандроната для внутривенного введения (1 раз в 3 мес) назначение золедроновой кислоты 5 мг сопряжена с единовременными относительно высокими затратами на покупку препарата. Безусловно, возникает вопрос об экономической целесообразности терапии. Показатель «затраты/эффективность» при лечении постменопаузального ОП золедроновой кислотой по сравнению с другими препаратами оценивали в нескольких исследованиях в разных странах с использованием метода математического моделирования. Безусловно, эти данные нельзя автоматически переносить на другие страны, которые отличаются по уровню медицинских затрат и частоте переломов. Исследование, проведенное во Франции [75], показало экономическую эффективность золедроновой кислоты по сравнению с другими препаратами (пероральные формы БФ, стронция ранелат, ралоксифен и паратиреоидный гормон) не только с учетом специфического уровня эффективности и снижения абсолютного риска переломов, по данным проведенных рандомизированных клинических исследований, но и в условиях крайне осторожного для золедроновой кислоты прогноза. При проверке этой гипотезы уровень эффективности для всех препаратов был одинаков, вводили показатели приверженности терапии (для золедроновой кислоты – 50–100%, при этом 50% с учетом того, что не каждая пациентка согласится на вторую и/или третью инфузию препарата). Однако даже при таком скромном прогнозе через 3 года назначение золедроновой кислоты приводило к снижению числа переломов позвонков, бедра и периферических переломов и было экономически эффективнее, чем использование других лекарственных средств. Другое исследование включало данные, полученные в Финляндии, Норвегии, Нидерландах [76]. Оценивали «затраты/эффективность» при вторичной профилактике переломов у пациенток 50–80 лет с постменопаузальным ОП ($T \leq -2,5 \text{ SD}$) и хотя бы одним предшествующим переломом. Золедроновая кислота была сравнима, а при определенных условиях (например, у пациенток 70–80 лет) предпочтительнее других оригинальных БФ (алендронат, ризедронат, ибандронат для перорального и внутривенного введения), но не дженериков алендроната. Однако, по предположению авторов, золедроновая кислота может дать большую экономию средств по сравнению с дженериками у пациентов с низкой приверженностью лечению [76].

Оценка эффективности затрат на антиостеопоротические препараты для предупреждения развития переломов была проведена в российском исследовании. Золедроновая кислота характеризовалась минимальным показателем «за-

траты/эффективность» по сравнению с оригинальным алендронатом и стронция ранелатом во всех исследуемых категориях (пациентки 60; 70 и 80 лет) и при различных уровнях риска переломов [77].

Предпочтение больных. В нескольких исследованиях золедроновой кислоты проводили опрос пациентов. Они отвечали на 4 вопроса для определения предпочтения в выборе терапии: 1) что более удобно; 2) какая терапия приносит большее удовлетворение; 3) какая терапия предпочтительнее для длительной терапии; 4) какая терапия предпочтительнее в целом. 78,7% пациенток с постменопаузальным ОП и 74,2% мужчин с ОП в сравнительных исследованиях с алендронатом сделали выбор в пользу золедроновой кислоты 5 мг 1 раз в год [13, 36]. Среди пациентов с глюкокортикоидным ОП в сравнительном исследовании с ризедронатом 81% отметили удобство приема золедроновой кислоты 5 мг 1 раз в год, 78% — большее удовлетворение от лечения, 84% указали, что препарат более предпочтителен для длительной терапии [70].

Боль в спине и качество жизни. Хроническая боль в спине может быть обусловлена переломами позвонков, а также их последствиями (деформацией скелета, некогруэнтностью суставов, напряжением мышц и сухожилий). Из-за боязни боли пациенты вынуждены осторожно двигаться, что приводит к ухудшению физического состояния, детренированности и даже беспомощности. По данным недавно опубликованного анализа данных HORIZON-PFT [78], терапия золедроновой кислотой 5 мг по сравнению с плацебо в течение 3 лет значительно снижала количество дней ограничения активности вследствие боли в спине (61 против 72; $p=0,0076$) или переломов (6 против 10; $p=0,001$). По сравнению с плацебо в группе лечения на 6% меньше женщин отметили боль в спине, длящуюся 7 дней и более. Пациентки, принимающие золедроновую кислоту, реже сообщали о 7 днях и более ограничения активности или постельном режиме после переломов позвонков.

Еще в одном исследовании, опубликованном в 2011 г., оценивали качество жизни у пациентов с переломами позвонков и клиническими переломами по данным HORIZON-PFT с использованием вопросника, характеризующего качество жизни [79]. Значимых различий в суммарном счете у пациентов в группах плацебо и золедроновой кислоты не было, но в определенных группах, например у пациентов с клиническими переломами, данные вопросника указывали на значимое преимущество золедроновой кислоты. Улучшение качества жизни было выявлено при первой же оценке больных после переломов позвонков, выявленных при ретгеноморфометрии, со значимыми различиями по сравнению с группой плацебо в оценке боли ($p=0,0115$), переносимости боли ($p=0,0125$), физическом (поднимание, $p=0,0075$) и эмоциональном (боязнь переломов; $p=0,0243$, боязнь падений; $p=0,0075$) состоянии.

Вопросы безопасности. Динамическое гистоморфометрическое исследование у пациенток с постменопаузальным ОП продемонстрировало нормальное качество кости, сохранение архитектуры трабекул, отсутствие нарушений ремоделирования или дефектов минерализации [80].

К нежелательным эффектам острой фазы, возникающим в 1-е сутки после введения золедроновой кислоты, относятся лихорадка, костно-мышечные нарушения (боль и отеки суставов), патология ЖКТ (боль в животе, рвота, диарея), воспалительные заболевания глаз и общие симптомы (уста-

лость, назофарингит, отеки). Наиболее часты так называемые постдозные симптомы: повышение температуры тела, миалгия, головная боль, артралгия или гриппоподобные симптомы. По данным исследований золедроновой кислоты, пик их наблюдался в течение 1-го дня, а средняя продолжительность составляла 3 сут. У большинства пациентов (90%) нежелательные эффекты имели легкую и среднюю степень тяжести, их выраженность значительно уменьшалась при назначении до инфузии золедроновой кислоты, а при необходимости и после введения, ацетаминофена или ибупрофена. На развитие постдозных симптомов может влиять уровень витамина D в сыворотке крови до введения золедроновой кислоты. По данным F. Bertoldo и соавт. [81], у пациентов с недостатком и дефицитом витамина D острые нежелательные явления встречались чаще, чем у больных с нормальным уровнем витамина D. Это может быть одним из объяснений более низкой частоты постдозных симптомов в исследовании HORIZON-RFT, чем в исследовании HORIZON-PFT. При уровне витамина D ≤ 15 нг/мл пациенты в исследовании HORIZON-RFT получали высокую дозу витамина D₃ или D₂ (50 000–125 000 МЕ перорально или внутримышечно) в течение 14 дней до первого введения золедроновой кислоты [49].

Недавно проведенный повторный анализ данных HORIZON-PFT показал, что нежелательные эффекты острой фазы чаще возникали у азиатов, молодых пациенток, лиц, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, но реже наблюдались у курящих, больных СД и ранее принимавших пероральные формы БФ [82]. Большая частота нежелательных эффектов острой фазы редко влияла на решение пациентов продолжать лечение. Из 1636 женщин, участвовавших в исследовании HORIZON-PFT, у которых наблюдались такие явления, 87% согласились на вторую инфузию и 82% — на третью. Для сравнения отметим, что среди не имевших нежелательных явлений на вторую и третью инфузии согласилось такое же количество женщин (88 и 79% соответственно). Повторные введения золедроновой кислоты значительно реже сопровождалась эффектами острой фазы (32% после первой, 7% после второй и 2,8% после третьей инфузии). Такое значимое снижение подтверждалось и при повторном анализе после исключения из базы данных лиц, прекративших прием препарата [82].

В исследовании HORIZON-PFT определена более высокая частота аритмий в группе золедроновой кислоты по сравнению с плацебо (6,9% против 5,3% плацебо; $p=0,003$), в том числе у 50 больных возникли пароксизмы мерцательной аритмии, расцененные как серьезное нежелательное явление. У 47 из этих 50 пациенток мерцательная аритмия развилась более чем через 30 дней после внутривенного введения, когда препарат уже не определяется в крови. Среди 559 пациентов по данным ЭЭГ после третьей инфузии частота фибрилляции предсердий в группах не различалась (2,1% — в группе золедроновой кислоты и 2,8% — в группе плацебо) [6]. Следует заметить, что в исследовании HORIZON-RFT, включавшем пациентов более старшего возраста, с большим количеством сопутствующих заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистой системы, а также находящихся в послеоперационном периоде, опасными нарушениями ритма, частота фибрилляции предсердий значимо не отличалась от плацебо (1,1% против 1,3%; $p=0,84$) [49]. В дальнейшем US Food and Drug Administration (FDA) продолжила мониторинг данных

о случаях мерцательной аритмии и дала заключение об отсутствии четкой связи между приемом БФ и частотой фибрилляции предсердий. Увеличение дозы или длительности терапии БФ также не повышает риск фибрилляции предсердий. По мнению FDA, мерцательная аритмия не является причиной отмены терапии БФ [83].

Все БФ экскретируются исключительно почками. В связи с отсутствием клинических исследований, посвященных безопасности терапии у больных с почечной недостаточностью, золедроновую кислоту, как и другие БФ, не следует назначать при низком клиренсе креатинина (<35 мл/мин). Концентрация золедроновой кислоты достигает максимума сразу после введения и снижается до 1% от пиковой концентрации через 24 ч. Увеличение времени введения препарата с 5 до 15 мин снижает пиковый уровень приблизительно на 30%, не влияя при этом на экспозицию лекарства, и приводит к уменьшению нежелательного воздействия на функцию почек [84]. В связи с этим приняты строгие рекомендации о том, что время введения препарата не может быть <15 мин. У части пациентов HORIZON-PFT отмечалось транзитное повышение уровня креатинина в сыворотке на 9–11-й день после инфузии (1,2% против 0,4% плацебо; $p=0,001$). Последующий анализ данных этого исследования показал, что временное повышение уровня креатинина в дальнейшем не приводит к нарушению функции почек [84].

Все БФ имеют одинаковый класс предостережения об остеонекрозе челюсти – повреждении кости, не заживающем более 8 нед. В исследованиях HORIZON-PFT и HORIZON-RFT не было самопроизвольных сообщений о случаях этого нежелательного явления. У 1 пациентки в группе золедроновой кислоты и 1 – в группе плацебо в исследовании HORIZON-PFT выявлено нарушение раневого заживления, расцененное как возможный остеонекроз челюсти, но в обоих случаях процесс разрешился при назначении антибиотиков и санации раневой полости [6]. В целом частота остеонекроза челюсти у онкологических больных, принимающих БФ, очень низкая – <1 на 100 000 пациентов-лет лечения. Даже с учетом тяжести осложнения оно не оказывает влияния на соотношение риск–выгода от лечения, поскольку БФ предотвращают развитие переломов, приводящих к значительно более высокой заболеваемости, чем остеонекроз челюсти, и летальности, данных о которой для остеонекроза челюсти нет [85].

Как показали результаты 6-летнего наблюдения, общая частота нежелательных явлений была сравнима в группе пациентов, которые на протяжении всего времени принимали золедроновую кислоту, и в группе больных, получавших

препарат в течение 3 лет, а затем прекративших лечение. Отсутствовали значимые различия между группами по количеству случаев фибрилляции предсердий, расцененных как серьезное нежелательное явление (2,0% против 1,1%; $p=0,26$). Не выявлены негативное влияние на функцию почек и повышение риска остеонекроза челюсти [9].

Совсем недавно появились сообщения о возможном развитии при длительной терапии БФ атипичных (подвертельных и диафизарных) низкотравматичных переломов. Эта взаимосвязь обсуждалась в отдельных клинических наблюдениях и оценивалась в исследованиях случай–контроль. Однако при ретроспективном анализе данных рандомизированных клинических исследований БФ III фазы не выявлено увеличение риска. Атипичные переломы могут быть полными (включающими обе кортикальные поверхности) или неполными (включающими только боковую кортикальную поверхность), одно- и двусторонними. Пациенты отмечают продольную боль в области бедра, обычно тупую или ноющую, длящуюся недели или месяцы до развития перелома. По данным FDA, точная заболеваемость атипичными переломами не известна, но она крайне низкая и составляет менее 1% всех переломов бедра. Хотя атипичные переломы описаны преимущественно у пациентов, принимающих БФ, они возникают и у больных, не получающих эти препараты [86]. Преимущества лечения БФ значительно превосходят возможность низкого риска развития атипичных переломов. На каждые 10 000 пациентов с высоким риском остеопоротических переломов возможно только 3–6 случаев атипичных переломов, в то время как БФ предотвращают приблизительно 100 переломов бедра и 750 переломов другой локализации [87].

Заключение. Золедроновая кислота 5 мг для внутривенного введения 1 раз год – современный подход к профилактике и лечению ОП. Доказана высокая эффективность препарата в предупреждении всех клинически значимых переломов, особенно переломов позвонков и бедра, приводящих к высокой заболеваемости и смертности. Препарат имеет большое количество показаний: постменопаузальный ОП, ОП у мужчин, глюкокортикоидный ОП. Это единственный БФ, применение которого приводит к снижению уровня летальности. В повседневной клинической практике терапия золедроновой кислотой обеспечивает 100% приверженность лечению и эффект не менее 1 года. Продемонстрирована экономическая целесообразность применения золедроновой кислоты. Препарат имеет хороший уровень безопасности, может применяться как у пациентов, только начавших терапию ОП, так и у ранее принимавших другие препараты.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Баркова Т.В. Эпидемиологическая характеристика переломов костей конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. *Остеопор и остеопат* 1998;2:2–6.
2. Лесняк О.М., Ершова О.Б. Российская Федерация. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. <http://www.iofbonehealth.org>
3. Burge R., Dawson-Hughes B., Solomon D.H. et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res* 2007;22:465–75.
4. Kanis J.A., Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005;16:229–38.
5. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(10 Suppl.):S1–S34.
6. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809–22.
7. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;272 с.
8. Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C. et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture *JAMA* 2001;285(3):320–3.
9. Black D., Reid I., Cauley J. et al. The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: a Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *ASBMR 2010 abstract 1070* <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=4781a020-dc3a-46be-b49d-f706b5509c4e>
10. Netelenbos J.C., Lems W.F., Geusens P.P. et al. Spine radiographs to improve the identification of women at high risk for fractures. *Osteoporos Int* 2009;20:1347–52.
11. Wainwright S.A., Marshall L.M., Ensrud K.E. et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2787–93.
12. McClung M., Miller P., Recknor C. et al. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114(5):999–1007.
13. McClung M., Recker R., Miller P. et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007;41(1):122–8.
14. Weycker D., Macarios D., Edelsberg J. et al. Compliance with osteoporosis drug therapy and risk of fracture. *Osteoporos Int* 2007;18(3):271–7.
15. Wilkes M.M., Navickis R.J., Chan W.W. et al. Bisphosphonates and osteoporotic fractures: a cross-design synthesis of results among compliant/persistent postmenopausal women in clinical practice versus randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2010;21(4):679–88.
16. Bock O., Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis — optimizing efficacy in clinical practice. *Clin Interv Aging* 2008;3(2):279–97.
17. Cramer J.A., Gold D.T., Silverman S.L. et al. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007;18:1023–31.
18. Cotte F.E., Fardellone P., Mercier F. et al. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010;21(1):145–55.
19. Cotte F.E., Fardellone P., Mercier F. et al. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;29(1):125–39.
20. Gold D.T., Safi W., Trinh H. Patient preference and adherence: comparative US studies between two bisphosphonates, weekly risedronate and monthly ibandronate. *Curr Med Res Opin* 2006;22(12):2383–91.
21. Siris E.S., Harris S.T., Rosen C.J. et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1013–22.
22. Penning-van Beest F.J., Erkens J.A., Olson M. et al. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 2008;19(4):511–7.
23. Lekkerkerker F., Kanis J.A., Alsayed N. et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int* 2007;18(10):1311–7.
24. Jansen J.P., Bergman G.J., Huels J. The efficacy of bisphosphonates in the prevention of vertebral, hip, and nonvertebral-nonhip fractures in osteoporosis: a network meta-analysis. *Semin Arthr Rheum* 2011;40(4):275–84.
25. Watts N.B., Harris S.T., Genant H.K. et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323(2):73–9.
26. Chesnut C.H. III, Skag A., Christiansen C. et al. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). *J Bone Miner Res* 2004;19:1241–9.
27. Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J. et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(22):1437–43.
28. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348(9041):1535–41.
29. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280(24):2077–82.
30. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K. et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282(14):1344–52.
31. Reginster J., Minne H.W., Sorensen O.H. et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11(1):83–91.
32. Jones G., Nguyen T., Sambrook P.N. et al. Symptomatic fracture inci-

- dence in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *Osteoporos Int* 1994;4:277—82.
33. Winner S.J., Morgan C.A., Evans J.G. Perimenopausal risk of falling and incidence of distal forearm fracture. *BMJ* 1989;298(6686):1486—8.
34. Eastell R., Boyle I.T., Compston J. et al. Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. *QJM* 1998;91:71—92.
35. Center J.R., Nguyen T.V., Schneider D. et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878—82.
36. Orwoll E.S., Miller P.D., Adachi J.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—50.
37. Gullberg B., Johnell O., Kanis J.A. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7:407—13.
38. Cree M., Soskolne C.L., Belseck E. et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:283—8.
39. Madhok R., Melton L.J., 3rd, Atkinson E.J. et al. Urban vs rural increase in hip fracture incidence. Age and sex of 901 cases 1980—89 in Olmsted County, U.S.A. *Acta Orthop Scand* 1993;64:543—8.
40. Schroder H.M., Petersen K.K., Erlandsen M. Occurrence and incidence of the second hip fracture. *Clin Orthop Relat Res* 1993;289:166—9.
41. Cooper C., Atkinson E.J., Jacobsen S.J. et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993;137:1001—5.
42. Leibson C.L., Tosteson A.N., Gabriel S.E. et al. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1644—50.
43. Magaziner J., Lydick E., Hawkes W. et al. Excess mortality attributable to hip fracture in white women aged 70 years and older. *Am J Public Health* 1997;87:1630—6.
44. Magaziner J., Simonsick E.M., Kashner T.M. et al. Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. *J Gerontol* 1990;45:M101—M107.
45. Leibson C.L., Tosteson A.N., Gabriel S.E. et al. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1644—50.
46. Riggs B.L., Melton L.J., 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995;17:505S—511S.
47. Kannus P., Parkkari J., Niemi S. et al. Epidemiology of osteoporotic ankle fractures in elderly persons in Finland. *Ann Intern Med* 1996;125:975—8.
48. Klibanski A., Adams-Campbell L., Bassford T. et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785—95.
49. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799—809.
50. Frihagen F., Nordsletten L., Madsen J.E. Hemiarthroplasty or internal fixation for intracapsular displaced femoral neck fractures: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:1251—4.
51. Rodriguez-Merchan E.C., Forriol F. Nonunion: general principles and experimental data. *Clin Orthop Relat Res* 2004;419:4—12.
52. Colon-Emeric C., Nordsletten L., Olson S. et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. *Osteoporos Int* 2011;22(8):2329—36.
53. Center J.R., Nguyen T.V., Schneider D. et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878—82.
54. Cauley J.A., Thompson D.E., Ensrud K.C. et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556—61.
55. Bliuc D., Nguyen N.D., Milch V.E. et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009;301:513—21.
56. Browner W.S., Pressman A.R., Nevitt M.C. et al. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1996;156:1521—5.
57. Kanis J.A., Oden A., Johnell O. et al. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003;32:468—73.
58. Kanis J.A., Oden A., Johnell O. et al. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:108—12.
59. Bolland M.J., Grey A.B., Gamble G.D. et al. Effect of Osteoporosis Treatment on Mortality: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1174—81.
60. Colon-Emeric C.S., Mesenbrink P., Lyles K.W. et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res* 2010;25(1):91—7.
61. Kalinowski L., Dobrucki L.W., Brovkovich V. et al. Increased nitric oxide bioavailability in endothelial cells contributes to the pleiotropic effect of cerivastatin. *Circulation* 2002;105:933—8.
62. Ugur Ural A., Avcu F., Ozturk K. Bisphosphonates may retrieve endothelial function in vascular diseases similar to statins' effects. *Eur J Haematol* 2008;81:77—8.
63. Gems D., Partridge L. Stress-response hormesis and aging: «that which does not kill us makes us stronger». *Cell Metab* 2008;7:200—3.
64. Rattan S.I. Hormesis in aging. *Ageing Res Rev* 2008;7:63—78.
65. Adinoff A.D., Hollister J.R. Steroid-induced fractures and bone-loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983;309:265—8.
66. Reid I.R. Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1989;30:83—103.
67. Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777—87.
68. Van Staa T.P., Leufkens H.G.M., Abenhaim L. et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993—1000.
69. Grossman J.M., Gordon R., Ranganath V.K. et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthr Care Res* 2010;62(11):1515—26.
70. Reid D.R., Devogelaer J.-P., Saag K. 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;373:1253—63.
71. Luengo M., Picado C., Delrio L. et al. Vertebral fractures in steroid-dependent asthma and involution osteoporosis — a comparative study. *Thorax* 1991;46:803—6.
72. Wallach S., Cohen S., Reid D.M. et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277—85.
73. Melton L.J., 3rd, Crowson C.S., O'Fallon W.M. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: comparison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporos Int* 1999;9:29—37.
74. Boonen S., Black D.M., Colom-Emeric C.S. et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly osteoporotic postmenopausal women aged 75 years and older. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(2):292—9.
75. Fardellone P., Cortet B., Legrand E. et al. Cost-effectiveness model of using zoledronic acid once a year versus current treatment strategies in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010;25(3):447—54.
76. Akehurst R., Brereton N., Ariely R. et al. 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.
77. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты профилактики переломов у пациенток с остеопорозом. *Бюлл клинико-эконом анализ* 2008;6:31.
78. Cauley J.A., Black D., Boonen S. et al. Once-yearly zoledronic acid and days of disability, bed rest, and back pain: randomized, controlled HORIZON Pivotal Fracture Trial. *J Bone Miner Res* 2011;26(5):984—92.
79. Sambrook P.N., Silverman S.L., Cauley J.A. et al. Health-related quality of life and treatment of postmenopausal osteoporosis: results from the HORIZON-PFT. *Bone* 2011;48(6):1298—304.
80. Recker R.R., Delmas P.D., Halse J. et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res* 2008;23:6—16.
81. Bertoldo F., Pancheri S., Zenari S. et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J Bone Miner Res* 2010;25(3):447—54.
82. Reid I.R., Gamble G.D., Mesenbrink P. et al. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4380—7.
83. U.S. Food and Drug Administration. Update of safety review to the October 1, 2007 early communication about the ongoing safety review of bisphosphonates. Nov 12, 2008. Available online at http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/bisphosphonates_update_200811.htm. Accessed April 15, 2009.
84. Boonen S., Sellmeyer D.E., Lippuner K. et al. Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney Int* 2008;74:641—8.
85. Carmona R., Adachi R. Treatment of postmenopausal osteoporosis, patient perspectives — focus on once yearly zoledronic acid. *Patient preference and adherence* 2009;3:189—93.
86. US Food and Drug Administration (FDA) (2010). FDA drug safety communication: ongoing safety review of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric fractures. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203891.htm>. Accessed 23 Sep, 2010.
87. Rizzoli R., Akesson K., Bouxsein M. et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int* 2011;22(2):373—90.