

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СКЕЛЕТА

С.Ю. ВОРОТНИКОВА, Е.А. ПИГАРОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Абстракт. Согласно результатам многочисленных исследований применение золедроновой кислоты (5 мг 1 раз в год) характеризуется высокой эффективностью в лечении первичного и вторичного остеопороза, снижением риска переломов и предотвращением потери костной массы в ключевых точках. В настоящее время в литературе приводятся данные о перспективном назначении золедроновой кислоты (и ее дженериков) у пациентов с несовершенным остеогенезом, первичным гиперпаратиреозом, болезнью Педжета, после вертебропластики и дентальной имплантации.

Ключевые слова: остеопороз, золедроновая кислота, бисфосфонаты, переломы.



Повсеместное старение населения ставит перед обществом серьезные экономические, психологические и, прежде всего, медико-социальные проблемы. Приоритетными направлениями развития здравоохранения многих стран становятся разработка специализированных алгоритмов профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, улучшение качества их диагностики, усовершенствование методов лечения пожилых пациентов с учетом психологических и физиологических особенностей. Остеопороз, как широко распространенное системное заболевание, приводящее к тяжелым осложнениям, прочно занимает одну из ключевых позиций среди патологий пожилого возраста, ответственных за снижение качества жизни и инвалидизацию населения. Значимость корректного и своевременного оказания помощи больным с остеопорозом обусловлена также экономическими аспектами заболевания. Как для отдельно взятого пациента, так и для системы здравоохранения страны в целом, профилактические мероприятия неоспоримо менее финансово обременительны в сравнении с затратами на длительную реабилитацию после переломов. Согласно статистическим данным продолжительность жизни около 20% пациентов после перелома шейки бедренной кости не превышает 12 месяцев, а более чем 50% больным не удается в полной степени восстановить утраченные функции [1].

Современная диагностика остеопороза базируется на совокупной оценке анамнестических данных о наличии низкотравматичных переломов, сопутствующих факторах риска развития нарушения костного метаболизма (согласно FRAX калькулятору) и показателей минеральной плотности костной ткани (МПК) по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [2-4]. По мнению большинства экспертных ассоциаций по остеопорозу основную группу скрининга составляют постменопаузальные женщины в возрасте старше 65 лет, среди пациентов после 50 лет рекомендации относительно проведения обследования базируются на наличии факторов риска [2-4]. Критерии выбора временного интервала до повторного скрининга в случае первичного отсутствия признаков остеопоротических изменений в настоящее время четко не определены и составляют в среднем от 1 до 5 лет в зависимости от исходных показателей минеральной плотности костной ткани и риска развития переломов [5].

Механизм действия большинства препаратов для лечения остеопороза основан на подавлении резорбции костной ткани: бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, деносумаб, эстрогены в составе заместительной гормональной терапии. Непосред-

ственный выбор препарата для лечения остеопороза в конечном итоге сводится к оценке выраженности снижения МПК, наличия переломов в анамнезе, побочных эффектов и противопоказаний, потенциальной вторичной пользе от использования того или иного препарата.

Группа бисфосфонатов прочно закрепила за собой право терапии первой линии при лечении остеопороза различного генеза. Основной принцип действия бисфосфонатов заключается в нарушении функционирования остеокластов за счет снижения проникновения последних в костную ткань, разобщения межклеточных сигналов и нарушения формирования цитоскелета. Антирезорбтивный эффект приводит к улучшению биомеханических характеристик кости за счет повышения костной массы и повышения качества архитектоники [6]. Бисфосфонаты для перорального применения (алендронат, ризедронат) снижают риск развития переломов позвонков и бедренной кости приблизительно на 50%, переломов других локализаций – на 30%, применение ибандроновой кислоты продемонстрировало хороший эффект в отношении повышения МПК позвоночного столба, золедроновой кислоты – снижение частоты переломов позвоночника до 70%, шейки бедра – до 40% [7]. Ввиду высокой эффективности, приемлемой лекарственной формы, выгодной для пациента кратности применения золедроновая кислота занимает лидирующие позиции при выборе стартовой терапии остеопороза и других нарушений костного метаболизма.

Согласно проведенному крупному метаанализу Serrano A. и соавт., посвященному изучению эффективности золедроновой кислоты у пациентов с остеопорозом в постменопаузе и охватившему 17 крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) с длительностью периода наблюдения не менее 1 года, в сравнении с плацебо показано достоверное снижение суммарного отношения рисков развития переломов бедренных костей на 38% (RR 0,62; 95% CI 0,46-0,82, p=0,001), переломов позвонков на 62% (RR0,38; 95%CI0,22-0,67, p<0,001)[8].

По результатам метаанализа DavisS. и соавт., обобщившего результаты 46 РКИ, и согласно которому применение золедроновой кислоты при различных формах остеопороза в сравнении с плацебо ассоциировалось с выраженным терапевтическим эффектом в отношении снижения вероятности переломов позвоночника (HR 0,41; 95% CrI 0,28-0,56), и процентной динамики изменения минеральной плотности кости в шейке бедра с приростом 3,2% (95% CrI 2,52-3,86) [9].

kpigarova@gmail.com

В метаанализе J.Zhou и соав. с включением 36 РКИ преимущество золедроновой кислоты над плацебо при анализе риска переломов позвоночника по отношению шансов составило 0,34 (95% CI 0,26-0,44), значимо превышая таковые показатели среди других бисфосфонатов: 0,52 (95% CI 0,42-0,65) для алендроната; 0,64 (95% CI 0,52-0,80) – для ибандроната; 0,57 (95% CI 0,47-0,70) для ризедроната, что позволило авторам выделить золедроновую кислоту в качестве неоспоримого лидера данного класса у пациентов с высокой вероятностью развития никотравматических повреждений позвонков [10].

У женщин в постменопаузе золедроновая кислота широко используется не только при лечении остеопороза, но также в качестве активной профилактики при остеопеническом синдроме. Согласно результатам крупного исследования, включившего более тысячи пациенток на фоне терапии 5 мг 1 раз в год, отмечено значимое снижение маркеров костной резорбции и повышение плотности кости в области поясничного отдела позвоночника до 5,18%, шейки бедренной кости – до 2,2% в сравнении со снижением данного показателя в группе плацебо на 1,32% и 1,35% соответственно. Аналогичные результаты были получены при профилактическом назначении золедроновой кислоты 1 раз в 2 года [11].

Остеопороз у мужчин – явление менее распространенное, однако по его причине происходит 20% всех переломов позвонков и 30% переломов шейки бедра. Согласно клиническим рекомендациям по лечению остеопороза у мужчин препаратами выбора являются бисфосфонаты, в частности препараты алендроната, ризедроната и золедроновой кислоты [12]. По результатам метаанализа Zhou J. и соав., включившего 10 РКИ, содержащих данные о лечении остеопоротических переломов у мужчин, применение золедроновой кислоты ассоциировалось с наиболее выраженным в сравнении с другими представителями данного класса препаратов снижением риска развития переломов позвоночника (OR 0,32; 95% CI 0,15-0,69) [13].

С 2009 года когорта пациентов с показаниями к назначению золедроновой кислоты расширилась за счет больных с глюкокортикоидным остеопорозом. По результатам исследования Watts N. и соавт., включившего 833 пациента с остеопоротическими изменениями на фоне приема гормональной терапии, применение золедроновой кислоты в группе лечения характеризовалось практически двукратным преимуществом в отношении увеличения МПК в позвонках в сравнении с ризедронатом (4,6% против 2,71%, соответственно), а в группе профилактики – практически четырехкратным (2,6% против 0,64%, соответственно) [14].

Эффективность применения золедроновой кислоты в восстановительный период после низкотравматичных переломов прицельно изучалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании HORIZON-Recurrent Fracture Trial (RFT) [15], охватившем 2127 пациентов в возрасте после 50 лет, получавших препараты золедроновой кислоты (5 мг однократно) или плацебо в первые 3 месяца после хирургического лечения перелома шейки бедренной кости. Несмотря на достаточно высокую частоту повторных переломов в группе активного лечения, составившую 8,6% против 13,9% в группе плацебо, отмечено значимое снижение относительного риска развития новых переломов любой локализации на 35%, в том числе переломов позвонков – на 46%.

Высокая доказанная эффективность в профилактике и лечении остеопороза, а также удобный режим дозирования (однократная инъекция в 12 месяцев) способ-

ствовали значимому повышению комплаентности пациентов и определили золедроновую кислоту в качестве лидера при выборе антиостеопоротической терапии в различных клинических ситуациях [4,16,17]. Тем не менее, препараты золедроновой кислоты не рекомендуются назначать пациентам с нарушениями клубочковой фильтрации (СКФ менее 35 мл/мин/1,73 м²), отягощенным аллергостатусом. Среди общего спектра побочных явлений в 30 – 40% часто внутривенная инфузия золедроновой кислоты сопровождается развитием так называемого гриппо-подобного синдрома в легкой или средней степени тяжести, протекающего с повышением температуры, миалгиями, артралгиями [18,19]. Патофизиологический механизм развития такого рода побочных явлений вероятно обусловлен стимуляцией выброса провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли и интерлейкина-6 [20]. Ограничение применения золедроновой кислоты у пациентов со снижением СКФ менее 35 мл/мин 1,73 м² связано с развитием на фоне лечения преренальной азотемии и лекарственно-индуцированной тубулопатии [21]. Профилактические мероприятия в случаях повышенного риска снижения СКФ должны включать адекватную гидратацию, корректное проведение инфузии. Среди других редких, но достаточно тяжелых побочных явлений отмечено развитие остеонекроза нижней челюсти [22], возникающего на фоне предшествующих отягощающих факторов – злоупотребление алкоголем и никотином, периодонтит, прием глюкокортикоидов, – что, в совокупности с блокадой функции остеокластов, приводит к аваскуляризации и местной некротизации костной ткани [23]. В связи с этим перед проведением инъекции целесообразно проведение санации ротовой полости. В исследовании HORIZON-PFT отмечено некоторое увеличение риска развития аритмий после терапии золедроновой кислотой, однако в последующих работах корреляция данных событий подверглась серьезным сомнениям [24]. При длительном лечении препаратами золедроновой кислоты ряд авторов указывают на возникновение атипичных переломов [25], согласно другим исследованиям риск данных побочных явлений невысокий [19,26].

Неотъемлемой частью положительного ответа костной ткани на антирезорбтивное лечение является проведение подготовительного этапа, заключающегося в нормализации фосфорно-кальциевого обмена и насыщении витамином D [4,19,27,28]. Так, гипокальциемия является прямым противопоказанием к назначению лечения золедроновой кислотой. Во всех исследованиях, приведенных в обзоре, проводилась коррекция уровня кальция и витамина D в насыщающих дозах перед проведением инфузии, а также после нее в поддерживающих.

Таким образом, в настоящее время накоплено значительное количество данных о положительных эффектах золедроновой кислоты в профилактике и лечении остеопоротических изменений костной ткани различного генеза у женщин и мужчин, а также применении препарата в восстановительный период после переломов. В то же время в литературе появляются все новые данные о плюсах назначения препаратов золедроновой кислоты вне прямых показаний.

В 2009 году опубликована статья об эквивалентной эффективности золедроновой кислоты и памидроната у детей с несовершенным остеогенезом [29]. Аналогичные данные представили Vuorimies I. и соав., акцентировав внимание на более приемлемом протоколе лечения золедроновой кислотой, как чрезвычайно важным аспектом в педиатрической практике [30]. Как и у детей, у взрослых

пациентов с несовершенным остеогенезом на фоне лечения золедроновой кислотой (5 мг 1 раз в год) отмечен статистически значимый прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости соответственно до 11,3%, и 13,7%. При анализе маркеров костного метаболизма уровень щелочной фосфатазы снизился на 37,3%, С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ) на 63,6% [31].

Учитывая патофизиологические особенности фармакологического действия препарата, а именно снижение уровня кальция в крови в постинъекционный период, вполне целесообразным представляется применение золедроновой кислоты у пациентов с гиперпаратиреозом для получения двойного эффекта – повышение МПК и нормализации или улучшения показателей кальциевого гомеостаза. Так, в одном из пилотных исследований показано значимое снижение уровня кальция при гиперпаратиреозе в первые дни после инъекции с поддержанием достигнутых показателей до 6 – 9 месяцев в совокупности со стойким снижением СТХ [32].

Гиперкальциемия также послужила одним из показаний к назначению бисфосфонатов и, в частности, золедроновой кислоты (5 мг), при болезни Педжета [33]. В сравнительном исследовании ризедроната и золедроновой кислоты у 357 пациентов с болезнью Педжета, частота нормализации уровня щелочной фосфатазы через 6 месяцев лечения соответственно составила 58% и 89%. При этом терапевтический эффект сохранялся спустя 12 месяцев после однократной инъекции практически в 100% случаев [34].

Интересные сведения о назначении золедроновой кислоты пациентам после костно-пластических операций на фоне малоатравматичных переломов представлены LinT. и соавт. В ретроспективный анализ было включено 1646 пациентов после вертебропластики. В послеоперационный период 51 пациенту проводились трехкратные инъекции золедроновой кислоты (5 мг 1 раз в год), 1595 – антиостеопоротическая терапия не назначалась. Согласно результатам исследования в группе лечения наблюдалось значимое снижение частоты повторных вертебропластик в сравнении с группой контроля – 4% против 13% ($p=0,032$) [35].

Вопросы имплантации зубов у пациентов с остеопорозом являются дискуссионными, однако в последнее время большое внимание уделяется роли бисфосфонатов при дентопротезировании. При изучении особенностей остеоинтеграции имплантов на животных моделях (мышцы с остеопорозом после двусторонней овариэктомии) в 12 из 13 исследований получены положительные результаты влияния золедроновой кислоты на стабильность системы «имплант-кость» [36]. Следует отметить, что только два из них касались имплантации в челюстной области [37,38]. Согласно результатам J. Abtahi и соавт. протезирование титановыми имплантами, покрытыми тонким слоем фибриногена и бисфосфонатов, не только не отмечено развития некротических процессов, а, наоборот, продемонстрировано значимое усиление стабилизации конструкции в сравнении с имплантами без покрытия [39].

Аналогом золедроновой кислоты в нашей стране является препарат Резокластин 5 мг. Учитывая реалии современной экономической ситуации и тенденции к развитию импортозамещения, все актуальнее становится вопрос о соотношении качества и эффективности аналогов лекарственных препаратов, производимых за рубежом. В связи с этим актуально проведение сравнительных исследований оригинального препарата и дженерика в различных клинических ситуациях и популяционных группах.

В настоящее время накоплено достаточное количество данных о применении Резокластин 5 мг.

Так, в 2014 году опубликованы результаты ретроспективного анализа клинического опыта применения Резокластин 5 мг у пациентов с остеопорозом в российской популяции [40]. В исследовании приняли участие 123 пациента в возрасте от 27 до 78 лет (118 женщин и 5 мужчин с различным генезом остеопороза), длительность терапии составила от 12 до 24 месяцев. На фоне лечения отмечена значимая положительная динамика прироста МПК: в поясничном отделе позвоночника на 3,4%, в проксимальном отделе бедра на 2,6% через 12 месяцев лечения и на 5,7% и 3,8% в соответствующих локализациях через 24 месяца, что в целом было сопоставимо с результатами, представленными при применении оригинального препарата золедроновой кислоты. Наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) при терапии Резокластином 5 мг отмечено развитие гриппоподобного синдрома, возникающего в 38,2% случаев после первой инфузии и в 1,8% – после второй. Несколько большая частота гипокальциемий, по мнению авторов, была обусловлена неадекватной коррекцией кальциевого обмена и дефицита витамина D перед назначением антирезорбтивного препарата.

В другом исследовании с участием 38 женщин (средний возраст $62,4 \pm 5,3$) с постменопаузальным остеопорозом без переломов в анамнезе выявлено достоверное повышение МПК в пределах от 7,8% (на уровне L3) до 14,58% (на уровне L4) с нарастанием терапевтического эффекта в зависимости от выраженности исходного остеопоротического поражения костей. В первые 3 суток после инфузии у 13 женщин отмечены НЯ в виде повышения температуры, гриппоподобного синдрома, болей в мышцах, легких головных болей, купирующихся приемом нестероидных противовоспалительных средств [41].

В исследовании Куляева Е.А. и соавт. в группе 20 женщин с постменопаузальным и сенильным неосложненным остеопорозом через год лечения Резокластином 5 мг прирост МПК в области левого предплечья составил 5,42% и 3,89%, в области левого бедра – 5,42% и 0,31%, позвоночника – 3,62% и 7,01% соответственно по группам [42].

В 2014 году опубликованы результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности отечественного дженерика и оригинального препарата золедроновой кислоты у пациенток с малоэнергетическими переломами тел позвонков на фоне тяжелого постменопаузального остеопороза (Т-критерий в поясничном отделе позвоночника менее $-2,9$ SD, в области бедренной кости менее $-2,1$ SD). На фоне терапии Резокластином 5 мг через 12 месяцев лечения прирост МПК в поясничных позвонках достиг 5,3%, в проксимальном отделе бедренной кости – 2,1%, по данным рентгенографии у одной из 16 пациенток диагностирован повторный компрессионный перелом. На фоне терапии оригинальным препаратом положительная динамика МПК составила 5,2% в позвонках и 3,9% в бедренной кости, что свидетельствовало о сопоставимой эффективности лекарственных средств. При этом введение отечественного дженерика ассоциировалось с меньшей частотой развития гриппоподобной реакции в постинъекционный период – в 7% и 31% соответственно [43].

Как и в случае оригинального препарата, одним из показаний для назначения Резокластин 5 мг является профилактика остеопороза у пациенток в менопаузе с низкой МПК. Российские данные по применению аналога зо-

ледроновой кислоты среди указанной категории пациентов, к сожалению, представлены малочисленными группами. Так среди 11 пациенток с МПК от -1,1 до -1,8 по Т-критерию через 12 месяцев лечения достоверное повышение минеральной плотности наблюдалось только в L2 поясничного отдела позвоночника – прирост 7,8% [41]. В другом исследовании у 10 женщин с остеопенией по Т-критерию от -1,0 до -2,5 SD прирост МПК в области предплечья составил 4,68%, позвоночника – 3,82%, бедренных костей – 1,3% справа и 1,46% слева [42]. В связи с бурным развитием высокотехнологичных и малоинвазивных методов хирургического лечения переломов перед специалистами остро встает вопрос о снижении осложнений эндопротезирования коррекции нарушений костного метаболизма у пациентов с низкой МПК и остеопорозом после восстановительных операций. В 2016 году опубликовано исследование по результатам применения Резокластина 5 мг у пациентов после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов и низкой МПК (Т-критерий от -1,0 до -4,5 SD). Инфузия лекарственного средства проводилась на 20 – 30 сутки после операции. При динамическом наблюдении по результатам рентгенологического исследования ни у одного из 50 пациентов не выявлено признаков дислокации или дестабилизации металлоконструкций, отсутствовали признаки новых переломов, согласно данным рентгенденситометрии отмечен прирост МПК во всех отделах. На фоне терапии больные отмечали снижение выраженности болевого синдрома, улучшилось качество ногтевых пластин [44].

Таким образом, в настоящее время, препараты золедроновой кислоты обладают мощным доказанным антирезорбтивным действием и могут широко и безопасно применяться у пациентов с различными формами остеопороза. Литературные данные об эффективном применении золедроновой кислоты при других заболеваниях и патологических состояниях скелета свидетельствуют о положительных свойствах лекарственного средства, требующих дальнейшего систематического анализа и проведения крупных рандомизированных исследований.

ABSTRACT

Abstract. The data from a number of clinical trials investigating a once-yearly infusion of 5 mg zoledronic acid show a marked efficacy of this intervention in the treatment of primary and secondary osteoporosis with a combination of fracture risk reduction and prevention of bone loss at key skeletal sites. Recent research studies demonstrate beneficial features of original and generic zoledronic acid for treatment of patients with osteogenesis imperfecta, primary hyperparathyroidism, Paget's disease of bone, vertebroplasty and dental implantation.

Keywords: osteoporosis, zoledronic acid, bisphosphonates, fractures.

ЛИТЕРАТУРА.

- Boonen S, Laan RF, Barton IP, et al. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int.* 2005;16(10):1291-1298. DOI: 10.1007/s00198-005-1945-x.
- McCloskey E, Johansson H, Oden A, Kanis JA. Fracture risk assessment. *Clin Biochem.* 2012;45(12):887-93. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.05.001. Epub 2012 May 8.
- Nordin C. et al. US Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2011;154(5):356-364. doi: 10.7326/0003-4819-155-4-201108160-00021.

- Клинические рекомендации по остеопорозу Российской ассоциации Эндокринологов (краткое изложение). Остеопороз и остеопатии, 2016 г., №3.

- Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, et al. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med.* 2012;366(3):225-33. doi: 10.1056/NEJMoa1107142.

- Zhou J, Ma X, Wang T, et al. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporos Int.* 2016;27(11):3289-3300. DOI:10.1007/s00198-016-3654-z.

- Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161(10):711-723. doi: 10.7326/M14-0317.

- Serrano AJ, Begoña L, Anitua E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Dec;29(12):1005-14. doi: 10.3109/09513590.2013.813468.

- Davis S, Martyn-St James M, Sanderson J, et al. A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess.* 2016;20(78):1-406. DOI: 10.3310/hta20780.

- Zhou J, Ma X, Wang T, et al. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporos Int.* 2016;27(11):3289-3300. DOI:10.1007/s00198-016-3654-z.

- 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. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181bdce0a.

- Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1802-22. doi: 10.1210/jc.2011-3045.

- Zhou J, Wang T, Zhao X, et al. Comparative Efficacy of Bisphosphonates to Prevent Fracture in Men with Osteoporosis: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. *Rheumatol Ther.* 2016;3(1):117-128. DOI: 10.1007/s40744-016-0030-6.

- Reid DM, Devogelaer JP, 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(9671):1253-1263. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6.

- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1799-1809. DOI: 10.1056/NEJMoa074941.

- Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American society for bone and mineral research. *Bone Miner Res.* 2016 Oct;31(10):1910. doi: 10.1002/jbmr.2918.

- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2004;843:1-129.

- Reid I, Gamble G, Mesenbrink P, et al. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4380-87. doi: 10.1210/jc.2010-0597.

- Black D, Delmas P, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-22. DOI: 10.1056/NEJMoa067312.

- Dicuonzo G, Vincenzi B, Santini D, et al. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF-alpha and IL-6. *J Interferon Cytokine Res.* 2003;23:649-54. DOI:10.1089/107999003322558782.

21. Perazella M, Markowitz G. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2008;74:1385–93. DOI: 10.1038/ki.2008.356.
22. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1479–91. DOI: 10.1359/jbmr.0707onj.
23. Marx R, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1567–75. DOI: 10.1016/j.joms.2005.07.010.
24. John Camm A. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Clin Ther.* 2010;32:426–36. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.03.014.
25. Shane E, Burr D, Ebeling P, et al. Atypical sub trochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010;25:2267–94. doi: 10.1002/jbmr.253.
26. Kotian P, Bloor A, Sreenivasan S. Study of Adverse Effect Profile of Parenteral Zoledronic Acid in Female Patients with Osteoporosis. *J Clin Diagn Res.* 2016 Jan;10(1):OC04-6. doi: 10.7860/JCDR/2016/17061.7021.
27. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Беляя Ж.Е., Белова К.Ю., Бордакова Е.В., Гильманов А.Ж., Гуркина Е.Ю., Дорофейков В.В., Ершова О.Б., Зазерская И.Е., Зоткин Е.Г., Каронова Т.Л., Марченкова Л.А., Назарова А.В., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Сафонова Ю.А., Скрипникова И.А., Ширинян Л.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология.* – 2015. – №4. – С. 403-408. [Lesnyak O.M., Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Belaya Z.E., Belova K.Y., Bordakova E.V., Gilmanov A.Z., Gurkina E.Y., Dorofeykov V.V., Ershova O.B., Zazerskaya I.E., Zotkin E.G., Karonova T.L., Marchenkova L.A., Nazarova A.V., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Safonova Y.A., Skripnikova I.A., Shirinyan L.V., Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V. The prevention, diagnosis and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinic recommendations). *Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(4):403-408. (In Russ.) DOI:10.14412/1995-4484-2015-403-408].
28. Пигарова Е.А. Роль кальция в профилактике и лечении остеопороза. *Эффективная фармакология.* – 2015. – №46. – С. 34-39. [Pigarova E.A. The role of calcium in preventing and treatment of osteoporosis. *Effective pharmacotherapy.* 2015;46:34-39].
29. Brown JJ, Zacharin MR. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 Jan;22(1):55-63.
30. Vuorimies I, Toiviainen-Salo S, Hero M, et al. Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(5):346-53. doi: 10.1159/000323368.
31. Xu XJ, Ma DD, Lv F, et al. The clinical characteristics and efficacy of bisphosphonates in adult patients with osteogenesis imperfecta. *Endocr Pract.* 2016 Aug 2. DOI: 10.4158/EP151184.OR.
32. Sosunova NV, Belaya ZE, Dzeranova LK, et al. The comparative response of biochemical parameters concerning treatment with zoledronic acid 5mg a year in patients with primary hyperparathyroidism and postmenopausal osteoporosis. *J Osteoporosis International.* 2010;21(1):158-159.
33. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, et al. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res.* 2006 Dec;21 Suppl 2:P94-8. DOI: 10.1359/jbmr.06s218.
34. Reid IR, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med.* 2005;353:898–908. DOI: 10.1056/NEJMoa044241.
35. Lin TY, Yang SC, Tsai TT, et al. Correlation between zoledronic acid infusion and repeat vertebroplasty surgery in osteoporotic patients. *Curr Med Res Opin.* 2016 May;32(5):921-927. doi: 10.1185/03007995.2016.1151775.
36. Javed F, Vohra F, Zafar S, et al. Efficacy of systemic bisphosphonate delivery on osseointegration of implants under osteoporotic conditions: lessons from animal studies. *Arch Oral Biol.* 2014 Sep;59(9):912-20. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.05.016.
37. Cardemil C, Omar OM, Norlindh B, et al. The effects of a systemic single dose of zoledronic acid on post-implantation bone remodelling and inflammation in an ovariectomised rat model. *Biomaterials.* 2013;34(5):1546–61. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.003.
38. Viera-Negron YE, Ruan WH, Winger JN, et al. Effect of ovariectomy and alendronate on implant osseointegration in rat maxillary bone. *J Oral Implantol.* 2008;34(2):76–82. doi: 10.1563/1548-1336(2008)34[76:E00AAO]2.0.CO;2.
39. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone.* 2012 May;50(5):1148-51. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.001.
40. Марченкова Л.А., Древал А.В., Бахареv И.В. Эффективность и переносимость Резокластина ФС (5 мг) при лечении остеопороза: ретроспективный анализ клинического опыта применения препарата в России. *Остеопороз и остеопатии.* – 2014. – №3. – С. 22-26. [Marchenkova L.A., Dreval A.V., Baharev I.V. Efficacy and tolerability of generic zoledronic acid 5 mg (Rezoclastin FS) in the treatment of osteoporosis: a retrospective analysis of clinical experience with the drug in Russia. *Osteoporosis and osteopathies.* 2014;3:22-26].
41. Елисеева Л.Н., Резникова Л.Б., Тихомирова Н.Ю. Опыт применения Резокластина ФС в коррекции нарушений у пациенток с постменопаузальным остеопорозом. *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2013. – Т.13. – № 3. – С. 80-82. [Eliseeva L.N., Reznikova L.B., Tikhomirova N.Yu. Experience with Rezoklastin FS in the correction of disorders in patients with postmenopausal osteoporosis. *Russian vestnik of obstetricians-gynecologists.* 2013;13(3):80-82].
42. Куляев Е.А., Графов А.В., Фаламеева О.В., Храпова Ю.В., Садовой М.А. Опыт применения золедроновой кислоты (Резокластин ФС 5 мг/6,25 мл, ЗАО «Ф-Синтез», Россия) у пациенток с низкой минеральной плотностью костной ткани. *Эффективная фармакология.* – 2013. – №38. – С. 30-33. [Kulyaev Y.Yu., Grafov A.V., Falameeva O.V., Khrapova Yu.V., Sadovoy M.A. Study of zoledronic acid preparation Rezoklastin FS 5 mg/6.25 ml (F-Sintez CJSC) in patients with low bone mineral density. *Effective pharmacotherapy.* 2013;38:30-33].
43. Кочиш А.Ю., Иванов С.Н. Сравнительное исследование эффективности отечественного генерика и оригинального препарата золедроновой кислоты у пациенток с малознергетическими переломами тел позвонков и постменопаузальным остеопорозом. *Фарматека.* – 2014. – №10(2). – С. 24-29. [Sravnitel'noe issledovanie jeffektivnosti otechestvennogo generika i original'nogo preparata zoledronovoj kisloty u pacientok s maloznergeticheskimipere lomamitel'pozvonkov i postmenopauzal'ny m osteoporozom. *Pharmateca.* 2014;10(2):24-29].
44. Куляев Е.А., Графов А.В., Фаламеева О.В., Холодкин В.С., Садовой М.А. Использование золедроновой кислоты (Резокластин ФС 5 мг/6,25 мл) для профилактики асептической нестабильности металлоконструкций после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава у пациенток с низкой минеральной плотностью ткани. *Эффективная фармакология.* – 2016. – № 27. – С. 4-8. [Kulyaev Y.Yu., Grafov A.V., Falameeva O.V., Kholodkin V.S., Sadovoy M.A. Use of Zoledronic Acid (FS Rezoklastin 5 mg/6.25 ml) in Preventing Aseptic Instability of Metallic Constructs after Hip or Knee Arthroplasty in Patients with Low Mineral Bone Density. *Effective pharmacotherapy.* 2016;27:4-8].