

Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике

О.О. Голоунина^{✉1}, Ж.Е. Белая²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]olga.golounina@mail.ru

Аннотация

Бисфосфонаты (БФ) активно используются в медицине с конца 1960-х годов, 50-летний клинический опыт свидетельствует об их успешном применении в профилактике и лечении остеопороза у мужчин и женщин, болезни Педжета, у больных с костными метастазами злокачественных опухолей. Доказательства эффективности и безопасности данного класса препаратов получены и подтверждены многочисленными исследованиями и многолетней клинической практикой. Основной фармакологический эффект БФ заключается в снижении скорости костного ремоделирования с замедлением фазы костной резорбции. Кроме того, согласно результатам ряда исследований, БФ могут оказывать дополнительное влияние на выживаемость пациентов после перелома бедра. В настоящее время активно используются азотсодержащие БФ, к которым относятся алендроновая, ризедоновая, ибандроновая и золедроновая кислоты. Серьезные нежелательные явления, связанные с приемом БФ, возникают довольно редко, а соблюдение инструкции позволяет свести их к минимуму. После закрытия патентной защиты ключевых БФ были созданы их дженерики, которые в настоящее время широко применяются в мировой практике и в Российской Федерации. В 2020 г. стали доступны новые дженерики российского производства: Резовива (ибандроновая кислота 3 мг для внутривенного введения 1 раз в 3 мес) и Остеостатикс (золедроновая кислота 5 мг 100 мл раствора для внутривенного капельного введения 1 раз в год). Таким образом, БФ остаются эффективными и безопасными препаратами для лечения и профилактики остеопороза, а также ряда других заболеваний скелета. Появление дженериков этих препаратов позволяет добиться повышения доступности этих лекарственных средств как для индивидуального пациента, так и для системы здравоохранения.

Ключевые слова: бисфосфонаты, алендронат, ризедонат, ибандронат, золедроновая кислота, дженерики, остеопороз, болезнь Педжета, костные метастазы, Резовива, Остеостатикс.

Для цитирования: Голоунина О.О., Белая Ж.Е. Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 66–73. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200102

Review

Bisphosphonates: 50 years in clinical practice

Olga O. Golounina¹, Zhanna E. Belaia²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

olga.golounina@mail.ru

Abstract

Bisphosphonates (BPs) have been actively used in medicine since the late 1960s, 50 years of clinical experience testifies to their successful application in the prevention and treatment of osteoporosis, Paget's disease, in patients with bone metastases of malignant tumors. Evidence of the effectiveness and safety of this class of drugs has been obtained and confirmed by numerous studies and long-term clinical practice. The main pharmacological effect of BPs is to reduce the rate of bone remodeling with a slowdown in the phase of bone resorption. In addition, according to a number of studies, BPs may have an additional impact on the survival of patients after a hip fracture. Currently, nitrogen-containing BPs, which include alendronic, risedronic, ibandronic and zoledronic acids, are actively used in clinical practice. Serious adverse events associated with taking BPs occur quite rarely, and compliance with the instructions allows to minimize them. After the patent protection of key BPs was closed, their generics were created, which are now widely used in world practice and in the Russian Federation. In 2020, new Russian-made generics became available: Rezoviva (ibandronic acid 3 mg for intravenous administration once every 3 months) and Osteostatic (zoledronic acid 5 mg 100 ml of solution for intravenously once a year). Thus, BPs remain effective and safe for the treatment and prevention of osteoporosis, as well as for a number of other skeletal diseases. The appearance of generics of these drugs makes it possible to increase the availability of these medications for both the individual patient and the healthcare system.

Key words: bisphosphonates, alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronic acid, generics, osteoporosis, Paget's disease, bone metastases.

For citation: Golounina O.O., Belaia Z.E. Bisphosphonates: 50 years in clinical practice. Consilium Medicum. 2020; 22 (4): 66–73. DOI: 10.26442/20751753.2020.4.200102

Новая эра в лечении остеопороза и ряда других заболеваний костной ткани началась 50 лет назад с открытием группы препаратов – бисфосфонатов (БФ). Датой рождения БФ считается 1969 г., когда появилась первая публикация об успешном лечении этидронатом пациента с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией [1]. Несколько позже, в 1972 г., была опубликована статья об эффективности этидроната при болезни Педжета [2]. С 1970-х годов БФ широко применяются для лечения больных с костными метастазами, с 1995 г. данный класс препаратов стал основой лечения остеопороза [3].

История создания

Еще за 100 лет до открытия БФ неорганический пирофосфат и его аналоги стали первоначально применяться при производстве минеральных удобрений, в разных отраслях промышленности ввиду их способности угнетать осаждение карбоната кальция [4]. Первое описание биологических свойств БФ было опубликовано Н. Fleisch и соавт. в 1960-х годах [5]. Ученые показали, что неорганический пирофосфат, образующийся в организме в ходе ферментативных ре-

акций путем отщепления от аденозинтрифосфата и определяющийся в небольшом количестве в сыворотке крови и моче, принимает непосредственное участие в предупреждении выпадения кальция в осадок [6]. Подобные экспериментальные исследования привели к предположению, что БФ могут быть использованы для лечения различных нарушений кальциевого обмена у человека, особенно в случаях патологической кальцификации мягких тканей или повышенной костной резорбции, приводящей к ускорению костного обмена и потере костного вещества. Однако вследствие ферментативного гидролиза в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) пирофосфат при приеме внутрь оказался неактивным. Последующая замена атома кислорода в соединении Р–О–Р атомом углерода (Р–С–Р-соединение) и создание стабильной фосфорно-углеродной связи позволили решить данную проблему [7].

Химическая структура

БФ относятся к дифосфоновым кислотам и являются аналогами неорганических пирофосфатов, где центральный атом кислорода заменен на атом углерода (рис. 1), что, с

Рис. 1. Химическая структура БФ.

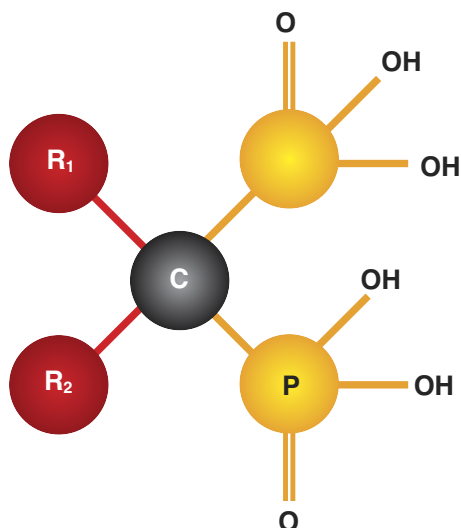
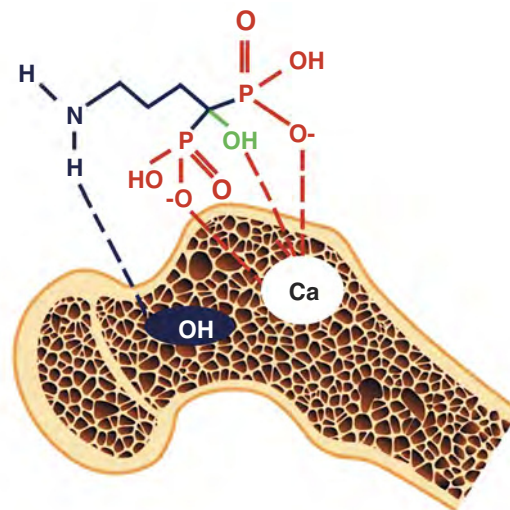


Рис. 2. Механизм связывания БФ с гидроксиапатитом кости.



одной стороны, обеспечивает стабильность, а с другой – позволяет обогатить молекулу двумя боковыми радикалами: R_1 – гидроксильная группа, увеличивающая сродство БФ к кристаллам гидроксиапатита кости и обеспечивающая дополнительную аффинность; R_2 – обеспечивает антирезорбтивные возможности молекулы (рис. 2) [8, 9].

В зависимости от химической формулы боковой цепи все БФ подразделяются на три поколения. К БФ I поколения относятся этидроновая, клодроновая и тилудроновая кислоты, не содержащие в своей структуре атомов азота и метаболизирующиеся в организме до цитотоксичных аналогов аденозинтрифосфата [10], что существенно ограничивает их клиническое применение. БФ II и III поколений в качестве боковой цепи R_2 имеют азотистое основание и представлены алендроновой, ризедроновой, ибандроновой, золедроновой и памидроновой кислотами. Подобные разнообразия в структуре боковых цепей БФ разных поколений определяют силу их связывания с гидроксиапатитом кости и сохранение клинического эффекта на протяжении длительного времени после завершения терапии [11]. В настоящее время самой высокой константой сродства обладает золедроновая кислота, в боковой цепи R_2 которой имеются два атома в имидазольном кольце.

Механизм действия

БФ обладают уникальной способностью активно и длительно накапливаться в костной ткани, концентрируясь преимущественно в местах активного костного обмена, создавая высокую концентрацию в лакунах костной резорбции. В период костной резорбции создается кислая среда,

что существенно увеличивает диссоциацию БФ из гидроксиапатита. Попадание азотсодержащих БФ в остеокласт путем эндоцитоза [12] сопровождается подавлением мевалонного пути биосинтеза холестерина в остеокластах путем нейтрализации фермента фарнезилпирофосфатасинтетазы, необходимого для поддержания нормальной цитоархитектоники и жизнедеятельности остеокластов [13, 14]. В дополнение к воздействию БФ на зрелые остеокласты происходит нарушение дифференцировки и созревания клеток-предшественников остеокластов, вследствие чего уменьшается популяция остеокластов [8]. Таким образом, основной фармакологический эффект БФ заключается в снижении скорости костного ремоделирования с замедлением фазы костной резорбции.

Клиническое применение и доказательная база эффективности

Возможностям использования БФ при остеопорозе было посвящено большое количество крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Основные показания для назначения современных азотсодержащих БФ, применяемых в терапии остеопороза, представлены в таблице. В то время как БФ воздействуют на костный обмен, витамин D и кальций влияют на минерализацию и фосфорно-кальциевый обмен, поэтому препараты кальция и витамина D должны являться одними из обязательных компонентов терапии остеопороза [15].

Алендронат (алендроновая кислота) – первый азотсодержащий БФ, зарегистрированный для лечения постменопаузального остеопороза в 1995 г. На сегодняшний день полу-

Показания к применению БФ

Препарат	Профилактика постменопау- зального остеопороза	Постменопау- зальный остеопороз	Остеопороз у мужчин	Профилактика последующих переломов после перелома шейки бедр	Профилактика и лечение глюкокортикоид- ного остеопороза	Болезнь Педжета
Золедроновая кислота 5 мг 1 раз в год	+	+	+	+	+	+
Алендронат 70 мг 1 раз в неделю		+	+		+	
Ибандронат 150 мг 1 раз в месяц, 3 мг/3 мл 1 раз в 3 мес		+				
Ризедронат 35 мг 1 раз в неделю		+	+		+	

чены доказательства эффективности алендроната в отношении всех видов переломов, а эффективность и безопасность других БФ можно сопоставлять с таковыми при применении алендроната в прямых сравнительных исследованиях [16]. Наиболее значимые исследования алендроната – многоцентровое (34 страны) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование FOSIT (Effects of Alendronate on BMD and Fracture Risk) [17], исследование FIT (Fracture Intervention Trial), проведенное в 11 клинических центрах США [18], и исследование FLEX (Fracture Intervention Trial Long-term Extension), ставшее продолжением FIT и оценивавшее динамику минеральной плотности кости (МПК) через 10 лет в группах больных, принимавших алендронат в течение всего этого периода или переведенных на плацебо спустя первые 5 лет терапии [19]. Алендронат показал высокую эффективность, достоверно повышая МПК во всех отделах скелета (от 5,4% в шейке бедра до 13,7% в позвоночнике), а также снижая частоту переломов бедра на 51–56%, предплечья – на 48%, переломов позвонков – на 47%.

Алендронат может быть использован и для лечения остеопороза у мужчин. Кроме того, в нескольких РКИ препарат продемонстрировал эффективность в отношении профилактики и лечения глюкокортикоидного остеопороза [20].

Эффективность алендроната изучалась у женщин в постменопаузе с субклиническим тиреотоксикозом [21]. Включенные в исследование пациентки ($n=30$) были рандомизированы на две группы, получавшие алендроновую кислоту (Фосамакс®) 35 мг 1 раз в неделю в комплексе с кальцием (500 мг) и витамином D 400 МЕ ($n=14$) и с использованием только кальция (1000 мг) и витамина D 800 МЕ ($n=16$). Снижение маркеров костного обмена через 12 мес лечения отмечалось в обеих группах, однако в группе пациенток, получавших Фосамакс®, снижение было более выраженным при статистически значимой разнице в показателях. Прибавка МПК в поясничном отделе позвоночника была выше при применении профилактической дозы алендроната по сравнению с группой контроля ($p=0,001$).

В 2001 г. в России для лечения постменопаузального остеопороза была зарегистрирована ризедроновая кислота (ризедронат). Эффективность и безопасность препарата также доказана в ходе проведения многоцентровых плацебо-контролируемых исследований [22, 23]. Достоверное повышение МПК в поясничном отделе позвоночника отмечалось уже через 6 мес терапии. Применение ризедроната в течение 3 лет лечения снижало частоту переломов позвонков на 41–49%, периферических переломов – на 33–39% по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$).

Основное исследование, изучавшее эффективность ибандроновой кислоты для предупреждения переломов позвонков, носит название BONE (oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe) [24]. Применение ибандроната в течение 3 лет в дозе 2,5 мг ежедневно снижало риск новых переломов позвонков на 62% в сравнении с плацебо ($p<0,001$). В субпопуляции пациенток с высоким риском внепозвоночных переломов было показано достоверное снижение их частоты на 60% у женщин с Т-критерием в шейке бедра менее $-2,5$ SD и предшествующими переломами в анамнезе в течение последних 5 лет ($p=0,037$) и на 69% у пациенток с Т-критерием в шейке бедра менее $-3,0$ SD ($p=0,013$) [25].

В Российской Федерации ибандроновая кислота зарегистрирована только для лечения постменопаузального остеопороза и доступна в двух формах – таблетированной (150 мг) для приема 1 раз в месяц и инъекционной (3 мг/3 мл) для внутривенного болюсного введения 1 раз в 3 мес. Внутривенные формы БФ применяются при непереносимости пероральных форм или невозможности соблюдения условий их приема [26]. Кроме того, введение ибандроната 1 раз в 3 мес обеспечивает лучшую приверженность лечению, возможность безопасного использования у пациентов с заболе-

ваниями верхних отделов ЖКТ [27]. В метаанализе А. Cranney и соавт. [28] было изучено влияние разных доз и режимов введения ибандроновой кислоты на риск периферических переломов. Внутривенное введение 3 мг каждые 3 мес снижало риск переломов позвонков на 38% по сравнению с ежедневным приемом 2,5 мг ибандроната.

Золедроновая кислота – БФ III поколения, содержащий в имидазольном кольце 2 атома азота, в связи с чем он обладает самой высокой константой сродства к гидроксипатиту кости по сравнению с другими БФ. Высокая эффективность, внутривенная лекарственная форма и кратность применения объясняют преимущества золедроновой кислоты перед другими БФ при выборе стартовой терапии остеопороза и других нарушений костного метаболизма [29]. Эффективность золедроновой кислоты была доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании HORIZON (The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly) с участием 7765 женщин с постменопаузальным остеопорозом [30]. По результатам исследования показаны достоверное снижение риска переломов позвонков на 70%, переломов бедра – на 41% и периферических переломов – на 25%, а также снижение уровня биохимических маркеров костного обмена за 3 года наблюдения в сравнении с плацебо.

Возможность применения золедроновой кислоты для профилактики постменопаузального остеопороза при остеопеническом синдроме у женщин была продемонстрирована в ходе многоцентрового РКИ, включавшего женщин в постменопаузе в возрасте 45 лет и старше с МПК от -1 до $-2,5$ SD по Т-критерию, рандомизированных на 3 группы, одна из которых получала инфузии золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год, другая – 1 раз в 2 года и третья – плацебо [31]. Согласно полученным результатам, через 2 года лечения в группе пациенток, получавших ежегодные инфузии золедроновой кислоты, отмечались значимое снижение маркеров костной резорбции и прирост МПК в поясничном отделе позвоночника до 5,18% и до 2,2% в шейке бедренной кости, тогда как в группе плацебо МПК в данных участках скелета, наоборот, снизилась на 1,32 и 1,35% соответственно. В связи с аналогичными результатами терапии, полученными при назначении золедроновой кислоты в той же дозе 1 раз в 2 года, на сегодняшний день для профилактики остеопороза и переломов у женщин с остеопенией зарегистрирована доза 5 мг 1 раз в 2 года.

Эффективность золедроновой кислоты была оценена и для профилактики возникновения переломов у женщин с остеопенией в возрасте ≥ 65 лет в ходе РКИ с участием 2 тыс. пациенток (средний возраст – 71 ± 5 лет), получавших ежегодные инфузии препарата или плацебо [32]. За 6 лет наблюдения низкотравматичный перелом в группе плацебо произошел у 190 женщин и у 122 – в группе пациенток, получавших золедроновую кислоту (относительный риск – ОР 0,63; 95% доверительный интервал – ДИ 0,50–0,79; $p<0,001$; NNT=15). Лечение золедроновой кислотой приводило к статистически значимому снижению риска возникновения компрессионных переломов тел позвонков (отношение шансов 0,45; $p=0,002$) и внепозвоночных переломов (ОР 0,66; $p=0,001$) по сравнению с плацебо.

Доказано, что БФ могут эффективно контролировать активность болезни Педжета – метаболического заболевания скелета, характеризующегося резким увеличением костной резорбции с последующим усилением костеобразования в различных участках [33]. С 2005 г. в лечении данного заболевания стала применяться золедроновая кислота. Терапия золедроновой кислотой позволяет уменьшить интенсивность боли в костях, снизить уровень биохимических маркеров костной резорбции и костеобразования, замедлить раннюю остеокластическую фазу болезни [34].

Введение в клиническую практику БФ существенно расширило возможности лечения больных с костными мета-

стазами злокачественных опухолей [35, 36]. Частота метастатического поражения костей скелета при раке молочной железы у женщин и раке предстательной железы у мужчин составляет до 75%, при раке щитовидной железы – 60%, раке легких – 30–40%, раке почки – 20–25%, при раке яичников и опухолях ЖКТ – менее 10% [37]. Применение БФ, в частности золедроновой кислоты, снижает число так называемых скелетных осложнений (skeletal related events, SRE), включая переломы, гиперкальциемию и компрессию спинного мозга, а также уменьшает болевой синдром, улучшает качество жизни и увеличивает выживаемость больных [38, 39].

Возможные нежелательные явления, связанные с терапией бисфосфонатами

БФ применяются для лечения остеопороза с 1995 г. и за это время продемонстрировали высокую эффективность в сочетании с безопасностью и хорошей переносимостью как в РКИ, так и в реальной клинической практике. Нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ, такие как диспепсия, тошнота, боли в эпигастральной области, нередко препятствуют проведению длительных курсов терапии и становятся причиной прекращения лечения пероральными БФ. В ряде случаев подобные явления можно объяснить несоблюдением инструкции и сопутствующими патологиями ЖКТ [27].

Гриппоподобные реакции, заключающиеся в повышении температуры тела, появлении лихорадки, общего недомогания, миалгии, чаще развиваются при парентеральном применении БФ после первой инфузии. Все симптомы проходят самостоятельно, лишь при выраженной реакции или плохой переносимости рекомендуется симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами.

При широком распространении БФ для профилактики и лечения с применением лекарственных средств данного класса было связано два редких, но серьезных нежелательных явления – атипичный перелом бедренной кости и остеонекроз челюсти (ОНЧ).

Остеонекроз челюсти

ОНЧ – состояние, характеризующееся оголенной некротизированной костью в челюстно-лицевой области и сохраняющееся как минимум 8 нед при отсутствии предшествующего облучения или метастазов в челюсть [40]. ОНЧ может сопровождаться припухлостью, болью, парестезиями, появлениями изъязвлений, сопутствующими гнойно-воспалительными процессами мягких тканей, выпадением зубов. Существующие физиологические особенности в строении челюстных костей, как, например, скудная васкуляризация кортикальной кости челюсти, позволяют предположить причину и локализацию данного осложнения именно в этом отделе скелета.

По данным разных авторов, частота развития ОНЧ при терапии остеопороза или болезни Педжета может достигать от 1 на 10 тыс. до менее чем на 1 на 100 тыс. человеко-лет. У пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, частота ОНЧ значительно выше и составляет от 1 до 10 на 100 человек [41]. В качестве факторов риска возникновения ОНЧ на фоне применения БФ имеют значение лучевая терапия области лица и шеи, химиотерапия и/или терапия глюкокортикоидами, стоматологические хирургические вмешательства, зубные имплантаты, недостаточная гигиеническая обработка полости рта [42]. Кроме того, имеется зависимость от дозы и способа введения препарата, а также продолжительности проводимой терапии [43].

Атипичные переломы бедренной кости

Начиная с 2005 г. в литературе появляется все больше публикаций как отдельных клинических случаев, так и

серии случаев так называемых атипичных переломов бедренной кости на фоне длительного лечения БФ [44–46]. По современным представлениям к атипичным переломам бедренной кости относят переломы, развившиеся при минимальном травматическом воздействии или без такового на фоне длительной терапии антирезорбтивными препаратами и возникающие в подвертельной области на уровне дистальнее малого вертела и проксимальнее дистальных надмыщелков бедренной кости [47]. Предположительно вследствие выраженного подавления костного ремоделирования на фоне лечения БФ снижается механическая прочность кости, нарушаются процессы минерализации, делая кость более жесткой, что при длительном лечении повышает риск развития переломов нетипичной для остеопороза локализации [48, 49].

Согласно результатам крупного эпидемиологического исследования K. Khaw и соавт. [50], частота возникновения атипичного перелома бедра составляет 3–9,8 случая на 100 тыс. человеко-лет, однако ОР возрастает при увеличении продолжительности применения БФ. По данным R. Dell и соавт. [51], атипичный перелом бедренной кости встречается с частотой 1,78 случая на 100 тыс. пациентов (95% ДИ 1,5–2,0) после 2 лет терапии и 113,1 случая на 100 тыс. больных (95% ДИ 69,3–156,8) через 8 лет лечения БФ.

В исследовании M. Kharazmi и соавт. [52] с участием 1124 пациентов в возрасте 55 лет и старше была проанализирована летальность после перелома проксимального отдела бедра ($n=952$) и после атипичного перелома ($n=172$). В среднем в течение 4 лет наблюдения смертность после атипичного перелома составила 23% ($n=39$), в то время как летальность после перелома проксимального отдела бедра была достоверно выше и составляла 62% ($n=588$), что соответствует ОР 0,51 (95% ДИ 0,38–0,68%). Примечательно, что ни один из пациентов с атипичным переломом бедра не умер в течение 1-го года после перелома. Таким образом, атипичный перелом является чрезвычайно редким потенциальным осложнением, а частота несопоставима с количеством переломов, которых удается избежать благодаря применению БФ.

Продолжительность терапии

Наиболее актуальным на сегодняшний день остается вопрос о продолжительности антиостеопоротической терапии [53]. Предполагается, что врач должен руководствоваться показателями эффективности и безопасности препарата при длительном приеме. Эффективность препарата зависит от демонстрации снижения риска переломов и подразумевает отсутствие новых переломов, увеличение МПК и соответствующие используемому препарату изменения костного обмена. Основные клинические испытания БФ обычно проводились в среднем в течение 3 лет, затем были получены данные о безопасном и эффективном применении данных препаратов и в большие сроки. Однако известно, что длительное лечение БФ увеличивает риск возникновения нежелательных явлений, в частности атипичных переломов бедра.

В исследовании FLEX пациенты, получавшие алендронат, были рандомизированы на 2 группы, в одной из которых продолжили терапию до 10 лет, в другой – завершили прием препарата. Среди женщин, продолживших лечение, отмечались увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника на 13,7% (95% ДИ 12–15,5%) и на 5,4% – в шейке бедренной кости (95% ДИ 3,5–7%), подавление маркеров костного обмена – на 60–80% после 10 лет наблюдения [54]. В группе пациенток, прекративших лечение, наблюдались снижение МПК без увеличения частоты внепозвоночных переломов и постоянный рост маркеров на протяжении 5 лет, однако их уровень был ниже по сравнению с началом терапии [19]. Не было зарегистрировано существенных различий в частоте внепозвоночных переломов между пациентами, про-

должавшими терапию алендронатом до 10 лет, и женщинами, прекратившими лечение через 5 лет.

В другом исследовании HORIZON-PFT (Pivotal Fracture) после 3 лет терапии золедроновой кислотой пациенты рандомизировались на 2 группы, в одной из которых продолжали ежегодное лечение еще в течение 3 лет, в другой – перешли на плацебо [55]. В группе пациенток, продолживших терапию до 6 лет, прирост МПК в шейке бедренной кости к концу наблюдения составил +0,24% против -0,80% в группе плацебо (разница между группами составила 1,04%; 95% ДИ 0,4–1,7; $p=0,0009$), однако значения МПК в группе закончивших лечение оставались выше по сравнению с показателями до лечения. Разница процентных изменений МПК поясничного отдела позвоночника между группами составила 2,03% ($p=0,002$). Биохимические маркеры костного обмена в группе плацебо имели тенденцию к увеличению, но их уровень оставался ниже первоначальных значений. Кроме того, наблюдалось статистически значимое снижение на 49% ОР переломов позвонков, по данным количественной морфометрии, по сравнению с плацебо (отношение шансов 0,51%; $p=0,035$), однако частота возникновения внепозвоночных переломов в обеих группах существенно не различалась. Полученные результаты косвенно свидетельствуют о том, что после прекращения терапии БФ их эффективность в отношении снижения риска переломов еще сохраняется какое-то время.

Напротив, недавнее исследование, длившееся 2,7 года с включением 160 369 женщин в возрасте 65 лет и старше, получавших БФ на протяжении 3 лет (80% пациенток получали алендронат, 9% – ризедронат и 11% – золедроновую кислоту) в реальной клинической практике, среди которых 35,6% прекратили прием БФ минимум в течение 1 года, показало увеличение риска возникновения переломов бедренной кости во время перерыва в лечении (ОР 1,22; 95% ДИ 1,11–1,34), причем риск переломов увеличивается в 1,8 раза при отсутствии лечения в течение 4 лет [56].

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что после завершения терапии БФ их эффективность в отношении снижения риска переломов сохраняется, но риск переломов все же увеличивается через 1–2 года наблюдения, поэтому было высказано предположение о возможности перерыва в лечении на 1–2 года – «лекарственных каникул» после 3–5 лет применения БФ. Во время «лекарственных каникул» целесообразно ежегодное определение МПК и маркеров костного обмена. Проспективные исследования показали достоверную связь высокого уровня маркеров костной резорбции со снижением МПК. Определение С-концевого телопептида коллагена I типа (СТХ) в сыворотке крови отражает содержание БФ в гидроксипатите. Его увеличение происходит намного раньше, чем снижение МПК, в связи с чем может быть рассмотрен вопрос о возобновлении терапии остеопороза [57]. Кроме того, альтернативным поводом для возобновления лечения БФ может быть случившийся перелом.

Таким образом, решение о длительности терапии и продолжительности перерыва в лечении должно приниматься индивидуально для каждого пациента с учетом оценки факторов риска, динамики МПК и маркеров костного обмена.

Бисфосфонаты и летальность

По результатам ряда исследований, препараты для лечения заболеваний, ассоциированных с возрастом, могут оказывать дополнительное влияние на увеличение продолжительности жизни, что невозможно объяснить основным клиническим эффектом. Так, в исследовании золедроновой кислоты HORIZON-RFT (HORIZON-Recurrent Fracture Trial) среди пациентов с высоким риском летальности вследствие перелома проксимального отдела бедра за 3 года наблюдения помимо предупреждения возникновения новых низкотравматических переломов было получено снижение риска ле-

тальности [58]. Включенные в исследование пациенты рандомизировались на 2 группы, одна из которых получала лечение золедроновой кислотой в дозе 5 мг однократно или плацебо в первые 90 дней после хирургического лечения по поводу перелома шейки бедра, а затем через каждые 12 мес. Согласно полученным результатам, отмечено значимое снижение ОР развития новых переломов любой локализации на 35% ($p=0,001$) в группе больных, получавших золедроновую кислоту. В этом же исследовании была показана лучшая выживаемость на фоне лечения по сравнению с плацебо. Снижение риска летальности на 28% ($p=0,01$), наблюдаемое в группе золедроновой кислоты, нельзя было объяснить только снижением возникновения новых переломов. Необходимо дальнейшее проведение исследований, позволяющих понять причину снижения риска летальности, которая, вероятно, является мультифакторной.

Согласно другому крупному метаанализу S. Cummings и соавт. [59], обобщивших результаты 38 РКИ, в 21 из которых оценивался эффект от терапии БФ и в 6 – от терапии золедроновой кислотой, не выявлено достоверной связи между всеми лекарственными препаратами для лечения остеопороза и общей смертностью (ОР 0,98; 95% ДИ 0,91–1,05%), а также не получено положительных результатов относительно снижения общей смертности в клинических исследованиях с БФ (ОР 0,95; 95% ДИ 0,86–1,04%) и с золедроновой кислотой (ОР 0,88; 95% ДИ 0,68–1,13%). Вместе с тем в ряде других объединенных исследований применение БФ было ассоциировано со снижением летальности [60–62]. Так, в рамках многоцентрового РКИ с участием 6120 пациентов в возрасте старше 50 лет показано снижение смертности в течение последующих 15 лет на 34% в группе пациентов, получавших лечение алендронатом или ризедронатом (ОР 0,66; 95% ДИ 0,48–0,91%), по сравнению с нелечеными пациентами. Подобное исследование предоставляет дополнительные доказательства того, что лечение азотсодержащими БФ может быть связано с лучшей выживаемостью, особенно в группах высокого риска летального исхода.

Генерики и их место в клинической практике

Пероральные БФ широко используются в мире в качестве 1-й линии терапии остеопороза и являются экономически доступными, особенно алендронат и его генерики. Применение качественных генериков способствует повышению приверженности лечению и, следовательно, профилактике переломов [63]. Поддержка производства генериков и их использования в клинической практике – одна из стратегических целей Всемирной организации здравоохранения для обеспечения широкого доступа населения к медицинской помощи. Под генериком следует понимать лекарственный препарат, предназначенный для возможной замены инновационного лекарственного препарата, выпускаемый без лицензии компании, производящей оригинальный лекарственный препарат, и размещаемый на рынке после окончания срока действия патента. При этом генерики должны соответствовать тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, которые предъявляются к оригинальным лекарственным препаратам [64, 65].

В исследовании А. Unnanuntana и соавт. [66] с участием 140 пациентов, 70 из которых получали оригинальный препарат алендроната (Фосамакс®) и 70 – его генерик (Вопмакс®), оценивались эффективность и переносимость терапии в течение 12 мес. При последующем анализе данных была продемонстрирована сходная эффективность как генерика алендроната, так и оригинального препарата в отношении прироста МПК в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедра в среднем на 5,5 и 2,5% соответственно в обеих группах. Быстрое снижение маркера костеобразования N-концевого проколлагена I типа (P1NP) и маркера костной резорбции СТХ в течение первых 3 мес лечения было отмечено в обеих группах. Самый низкий уровень сывороточ-

ного P1NP за весь период наблюдения определялся через 6 мес в группе пациентов, получавших генерик алендроната ($p<0,001$), и через 12 мес при применении оригинального препарата ($p<0,001$). Подобные различия, вероятно, могут быть связаны с различной биоэквивалентностью лекарственных препаратов. Кроме того, в данном исследовании не наблюдалось существенных различий в переносимости и приверженности терапии в обеих группах. Аналогичные результаты были получены в исследовании отечественного генерика золедроновой кислоты (Резокластин ФС) [67], который требует дополнительного разведения в физиологическом растворе.

В 2020 г. в РФ появились новый генерик золедроновой кислоты 5 мг 100 мл для внутривенного капельного введения, не требующий дополнительного разведения, – препарат Остеостатикс® – и генерик ибандроновой кислоты 3 мг 3 мл для внутривенного струйного введения – препарат Резовива®. Дозировки обоих препаратов признаны терапевтически эквивалентными и полностью соответствующими дозировкам оригинальных препаратов. Инструкция по применению новых отечественных генериков совпадает с рекомендациями по приему оригинальных препаратов, при этом использование препаратов Остеостатикс® и Резовива® позволяет значительно сократить расходы на здравоохранение, прежде всего расходы самих пациентов, а также повысить приверженность больных и улучшить возможности на получение своевременного лечения.

Заключение

Таким образом, БФ на протяжении 50 лет остаются наиболее широко назначаемыми и доступными препаратами для лечения остеопороза и других заболеваний скелета. Доказательства эффективности и безопасности данного класса препаратов получены и подтверждены многочисленными исследованиями и многолетней клинической практикой. Вместе с тем исследования в области применения этих препаратов продолжаются: выявляются потенциальные плейотропные эффекты, уточняются продолжительность лечения, а также возможности последовательной и комбинированной терапии. Появление генериков БФ позволяет сделать терапию остеопороза экономически более доступной без значимого ущерба для качества оказания медицинской помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 2011; 49 (1): 2–19. DOI: 10.1016/j.bone.2011.04.022
- Smith R, Russell RG, Bishop M. Diphosphonates and Page's disease of bone. *Lancet* 1971; 1 (7706): 945–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(71)91447-4
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (9): 1032–45. DOI: 10.4065/83.9.1032
- Menschutkin N. Ueber die Einwirkung des Chloracetyls auf phosphorige Säure. *Ann Chem Pharm* 1865; 133 (3): 317–20. DOI: 10.1002/jlac.18651330307
- Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969; 165 (3899): 1262–4. DOI: 10.1126/science.165.3899.1262
- Russell RGG, Bisaz S, Donath A et al. Inorganic pyrophosphate in plasma in normal persons and in patients with hypophosphatasia, osteogenesis imperfecta, and other disorders of bone. *J Clin Invest* 1971; 50 (5): 961–9. DOI: 10.1172/JCI106589
- Russell RG, Croucher PJ, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999; 9 (Suppl. 2): 66–80. DOI: 10.1007/pl00004164
- Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP et al. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 2011; 49 (1): 34–41. DOI: 10.1016/j.bone.2010.11.008
- Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (20 Pt 2): 6222–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0843

10. Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Närpänkangas JP et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol* 2002; 61 (5): 1255–62. DOI: 10.1124/mol.61.5.1255
11. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19 (6): 733–59. DOI: 10.1007/s00198-007-0540-8
12. Thompson K, Rogers MJ, Coxon FP et al. Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid-phase endocytosis. *Mol Pharmacol* 2006; 69 (5): 1624–32. DOI: 10.1124/mol.105.020776
13. Idris AI, Rojas J, Greig IR et al. Aminobisphosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bone nodule formation in vitro. *Calcif Tissue Int* 2008; 82 (3): 191–201. DOI: 10.1007/s00223-008-9104-y
14. Gong L, Altman RB, Klein TE. Bisphosphonates pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21 (1): 50–3. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3182335729c
15. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты. Эффективная фармако-терапия. 2013; 38: 14–29.
[Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. Vitamin D v terapii osteoporoza: ego rol' v kombinatsii s preparatami dlia lecheniia osteoporoza, vneskeletnye efekty. Effektivnaia farmakoterapiia. 2013; 38: 14–29 (in Russian).]
16. Ершова О.Б. Применение алендроната в терапии остеопороза. Ревматология. 2019; (21): 142–6. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-21-142-146
[Ershova O.B. Primenenie alendronata v terapii osteoporoza. Revmatologiya. 2019; (21): 142–6. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-21-142-146 (in Russian).]
17. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int* 1999; 9 (5): 461–8. DOI: 10.1007/pl00004171
18. Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al. Fracture Intervention Trial Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (11): 4118–24. DOI: 10.1210/jcem.85.11.6953
19. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296 (24): 2927–38. DOI: 10.1001/jama.296.24.2927
20. Wang Y-K, Zhang Y-M, Qin S-Q et al. Effects of alendronate for treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (42): e12691. DOI: 10.1097/MD.00000000000012691
21. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Колесникова Г.С. и др. Опыт применения профилактической дозы алендроната (Фосамакс 35 мг) для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе с субклиническим тиреотоксикозом. Остеопороз и остеопатии. 2007; 1: 12–9.
[Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Kolesnikova G.S. et al. Opyt primeneniia profilakticheskoi dozy alendronata (Fosamaks 35 mg) dlia lecheniia osteoporoza u zhenshchin v postmenopauze s subklinicheskim tireotoksikozom. Osteoporoz i osteopatii. 2007; 1: 12–9 (in Russian).]
22. Harris ST, Watts NB, Genant HK 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. DOI: 10.1001/jama.282.14.1344
23. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH 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. DOI: 10.1007/s001980050010
24. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (8): 1241–9. DOI: 10.1359/JBMR.040325
25. Epstein S, Jeglitsch M, McCloskey E. Update on monthly oral bisphosphonate therapy for the treatment of osteoporosis: focus on ibandronate 150 mg and risedronate 150 mg. *Curr Med Res Opin* 2009; 25 (12): 2951–60. DOI: 10.1185/03007990903361307
26. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Ибандронат (Бонвива) – новые возможности в лечении остеопороза: повышение приверженности к терапии – оптимизация исходов лечения. Остеопороз и остеопатии. 2006; 9 (3): 23–30.
[Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Mel'nikhenko G.A. Ibandronat (Bonviva) – novye vozmozhnosti v lechenii osteoporoza: povyshenie priverzhennosti k terapii – optimizatsiia iskhodov lecheniia. Osteoporoz i osteopatii. 2006; 9 (3): 23–30 (in Russian).]
27. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Рациональный выбор фармакотерапии постменопаузального остеопороза. Эффективность и безопасность Бонвивы: обзор за восемь лет применения. Остеопороз и остеопатии. 2013; 2: 22–8.
[Belaia Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. Ratsionalnyi vybor farmakoterapii postmenopauzalnogo osteoporoza. Effektivnost' i bezopasnost' Bonvivy: obzor za vosem' let primeneniia. Osteoporoz i osteopatii. 2013; 2: 22–8 (in Russian).]
28. Cranney A, Wells GA, Yetisir E et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 2009; 20 (2): 291–7. DOI: 10.1007/s00198-008-0653-8
29. Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А. Золедроновая кислота в лечении остеопороза и других заболеваний скелета. Остеопороз и остеопатии. 2016; 3: 23–7.
[Vorotnikova S.Yu., Pigarova E.A. Zoledronovaya kislota v lechenii osteoporoza i drugikh zabolevaniy skeleta. Osteoporoz i osteopatii. 2016; 3: 23–7 (in Russian).]
30. Geusens PPM, Lems WF. Fracture prevention in postmenopausal women with osteoporosis by an annual infusion of zoledronic acid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151 (26): 1445–8.
31. 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
32. Reid IR, Horne AM, Mihov B et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med* 2018; 379 (25): 2407–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1808082
33. Рожинская Л.Я. Болезнь Педжета. Остеопороз и остеопатии. 2007; 2: 29–31.
[Rozhinskaya L.Ya. Bolezni Pedzheta. Osteoporoz i osteopatii. 2007; 2: 29–31 (in Russian).]
34. Корсакова Ю.Л. Болезнь Педжета: современные методы лечения. Современная ревматология. 2010; 2: 11–7.
[Korsakova Yu.L. Bolezni Pedzheta: sovremennye metody lecheniia. Sovremennaya revmatologiya. 2010; 2: 11–7 (in Russian).]
35. Sharma A, Sinha RJ, Garg G et al. Special emphasis on bone health management in prostate cancer patients: a prospective longitudinal study. *Int Braz J Urol* 2020; 46 (3): 363–73. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0023
36. Jeon H-L, Oh I-S, Baek Y-H et al. Zoledronic acid and skeletal-related events in patients with bone metastatic cancer or multiple myeloma. *J Bone Miner Metab* 2020; 38 (2): 254–63. DOI: 10.1007/s00774-019-01052-6
37. Кулиева И.Э., Бесова Н.С. Опыт применения золедроновой кислоты (препарата Резорба) для лечения больных с костными метастазами. Эффективная фармако-терапия. 2012; 37 (2): 24–31.
[Kulieva I.E., Besova N.S. Opyt primeneniia zoledronovoi kisloty (preparata Rezorba) dlia lecheniia bol'nykh s kostnymi metastazami. Effektivnaia farmakoterapiia. 2012; 37 (2): 24–31 (in Russian).]
38. Sierra M, Alvarado M, Ramirez M et al. Hypercalcemia of Malignancy in a Patient with Hypoparathyroidism: A Complicated but Treatable Condition. *P R Health Sci J* 2019; 38 (4): 275–7.
39. Recine F, Bongiovanni A, Foca F et al. Bone Health Management in Patients with Early Breast Cancer: A Retrospective Italian Osteonology Center “Real-Life” Experience (BOHEME Study). *J Clin Med* 2019; 8 (11). DOI: 10.3390/jcm8111894
40. Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral* 2020; 71–83. DOI: 10.4317/medoral.23191
41. Jung S-M, Han S, Kwon H-Y. Dose-Intensity of Bisphosphonates and the Risk of Osteonecrosis of the Jaw in Osteoporosis Patients. *Front Pharmacol* 2018; 9: 796. DOI: 10.3389/fphar.2018.00796
42. Meyyur Aravamudan V, Er C. Osteonecrosis of the Jaw and Concomitant Atypical Femoral Fractures with Bisphosphonates: A Comprehensive Literature Review. *Cureus* 2019; 11 (7): e5113. DOI: 10.7759/cureus.5113
43. Chan BH, Yee R, Puvanendran R et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients: prevention and management. *Singapore Med J* 2018; 59 (2): 70–5. DOI: 10.11622/smedj.2018014
44. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al. Severely Suppressed Bone Turnover: A Potential Complication of Alendronate Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (3): 1294–301. DOI: 10.1210/jc.2004-0952
45. Rizzoli R, Åkesson 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. DOI: 10.1007/s00198-010-1453-5
46. Lloyd AA, Gludovatz B, Riedel C et al. Atypical fracture with long-term bisphosphonate therapy is associated with altered cortical composition and reduced fracture resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114 (33): 8722–7. DOI: 10.1073/pnas.1704460114
47. Зоткина К.Е., Лесняк О.М., Кочиш А.Ю. и др. Атипичный перелом бедренной кости на фоне лечения бисфосфонатами пациентки с постменопаузальным остеопорозом. Остеопороз и остеопатии. 2019; 22 (1): 18–23. DOI: 10.14341/osteo10286
[Zotkina K.E., Lesniak O.M., Kochish A.Yu. et al. Atipichnyi perelom bedrennoi kosti na fone lecheniia bisfosfonatami patientski s postmenopauzal'nym osteoporozom. Osteoporoz i osteopatii. 2019; 22 (1): 18–23. DOI: 10.14341/osteo10286 (in Russian).]
48. Starr J, Tay YK, Shane E. Current Understanding of Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Atypical Femur Fractures. *Curr Osteoporos Rep* 2018; 16 (4): 519–29. DOI: 10.1007/s11914-018-0464-6
49. Brock GR, Chen JT, Ingrassia AR et al. The Effect of Osteoporosis Treatments on Fatigue Properties of Cortical Bone Tissue. *Bone Rep* 2015; 2: 8–13. DOI: 10.1016/j.bonr.2014.10.004
50. Khow KSF, Shibu P, Yu SCY et al. Epidemiology and Postoperative Outcomes of Atypical Femoral Fractures in Older Adults: A Systematic Review. *J Nutr Health Aging* 2017; 21 (1): 83–91. DOI: 10.1007/s12603-015-0652-3
51. Dell RM, Adams AL, Greene DF et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (12): 2544–50. DOI: 10.1002/jbmr.1719
52. Kharazmi M, Hallberg P, Schilcher J et al. Mortality After Atypical Femoral Fractures: A Cohort Study: MORTALITY AFTER ATYPICAL FEMORAL FRACTURES. *J Bone Miner Res* 2016; 31 (3): 491–7. DOI: 10.1002/jbmr.2767

53. Dennison EM, Cooper C, Kanis JA et al. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* 2019; 30 (9): 1733–43. DOI: 10.1007/s00198-019-05002-w
54. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350 (12): 1189–99. DOI: 10.1056/NEJMoa030897
55. Black DM, Reid IR, Boonen S et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27 (2): 243–54. DOI: 10.1002/jbmr.1494
56. Curtis J, Chen R, Li Z et al. The impact of bisphosphonate drug holidays on fracture rates. Abstract 1006 presented at the ASBMR meeting 2018.
57. Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Маркеры костного ремоделирования в клинической практике. *Клиническая медицина*. 2018; 96 (10): 876–84. DOI: 10.34651/0023-2149-2018-96-10-876-884
[Golounina O.O., Belaia Zh.E., Mel'nichenko G.A. Markery kostnogo remodelirovaniia v klinicheskoi praktike. *Klinicheskaiia meditsina*. 2018; 96 (10): 876–84. DOI: 10.34651/0023-2149-2018-96-10-876-884 (in Russian).]
58. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357 (18): 1799–809. DOI: 10.1056/NEJMoa074941
59. Cummings SR, Lui L-Y, Eastell R et al. Association Between Drug Treatments for Patients With Osteoporosis and Overall Mortality Rates: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2779
60. Blüml D, Tran T, van Geel T et al. Mortality risk reduction differs according to bisphosphonate class: a 15-year observational study. *Osteoporos Int* 2019; 30 (4): 817–28. DOI: 10.1007/s00198-018-4806-0
61. Lee P, Ng C, Slattery A et al. Preadmission Bisphosphonate and Mortality in Critically Ill Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (5): 1945–53. DOI: 10.1210/jc.2015-3467
62. Bergman J, Nordström A, Hommel A et al. Bisphosphonates and mortality: confounding in observational studies? *Osteoporos Int* 2019; 30 (10): 1973–82. DOI: 10.1007/s00198-019-05097-1
63. Скрипникова И.А., Рожинская Л.Я. Применение дженериков – способ повышения приверженности лечению остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2010; 13 (3): 36–40. [Skripnikova I.A., Rozhinskaia L.Ia. Primenenie dzhenerikov – sposob povysheniia priverzhennosti lecheniiu osteoporoza. *Osteoporoz i osteopatii*. 2010; 13 (3): 36–40 (in Russian).]
64. Lai PSM, Chua SS, Chong YH et al. The effect of mandatory generic substitution on the safety of alendronate and patients' adherence. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (8): 1347–55. DOI: 10.1185/03007995.2012.708326
65. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Дженерики в терапии постменопаузального остеопороза. *РМЖ*. 2010; 23: 14–9. [Belaia Zh.E., Rozhinskaia L.Ia. Dzheneriki v terapii postmenopauzal'nogo osteoporoza. *RMZh*. 2010; 23: 14–9 (in Russian).]
66. Unnanuntana A, Jarusriwanna A, Songcharoen P. Randomized clinical trial comparing efficacy and safety of brand versus generic alendronate (Bonmax®) for osteoporosis treatment. *PLoS ONE* 2017; 12(7): e0180325. DOI: 10.1371/journal.pone.0180325
67. Древалъ А.В., Марченкова Л.А., Бахарева И.В. и др. Анализ клинического опыта применения отечественного дженерика золедроновой кислоты для лечения остеопороза. *Лечащий врач*. 2014; 5: 124. [Dreval' A.V., Marchenkova L.A., Bakhareva I.V. et al. Analiz klinicheskogo opyta primeneniia otchestvennogo dzhenerika zoledronovoi kisloty dlia lecheniia osteoporoza. *Lechashchii vrach*. 2014; 5: 124 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Голунина Ольга Олеговна – студентка 3-го курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: olga.golounina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2320-1051>

Белая Жанна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: jannabelaya@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>

Olga O. Golounina – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: olga.golounina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2320-1051>

Zhanna E. Belaia – D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre. E-mail: jannabelaya@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.06.2020