

Искусство лечения остеопороза: бисфосфонаты

С.О. Мазуренко

Центр остеопороза и метаболических заболеваний скелета, Клиническая больница №122 ФМБА России, С.-Петербург

Контакты: Сергей Олегович Мазуренко dr_mazurenko@mail.ru

Contact: Sergey Olegovich Mazurenko dr_mazurenko@mail.ru

Введение

Остеопороз (ОП) — широко распространенное метаболическое заболевание скелета, приводящее к снижению прочности костей и повышению риска переломов [1]. ОП — заболевание различной природы, поражающее все возрастные группы, но наиболее часто встречающееся у людей пожилого возраста. Долгое время врачи не обладали серьезными инструментами для лечения этой коварной болезни и преимущественно имели дело с ее последствиями — переломами.

Во второй половине XX в. мы стали свидетелями рождения новой группы препаратов — бисфосфонатов (БФ), существенно расширившей возможности клиницистов в лечении ОП и ряда других заболеваний костей, а также нарушений кальциевого обмена. В настоящее время в нашей стране зарегистрировано четыре БФ, рекомендованных для лечения ОП: алендронат, ризендронат, ибандронат и золедронат. Современная медицина базируется на серьезной доказательной базе. Все препараты, рекомендуемые для использования в клинической практике, подвергаются длительным многоэтапным клиническим исследованиям эффективности и безопасности. Обладая различной биологической активностью, эти препараты продемонстрировали в клинических испытаниях одно общее свойство, позволившее рекомендовать их для лечения ОП, — уменьшение риска переломов [2]. Однако, работая в эпоху доказательной медицины и читая отчеты о результатах многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, врачи продолжают проверять на практике эффективность предлагаемых методов лечения, как это делали доктора во времена наших дедушек и бабушек, оценивая не только преимущества препаратов, но и их недостатки, побочные эффекты и ставя вопросы, на которые еще предстоит дать ответы. В нашем центре более 10 лет применяются в клинической практике все БФ, зарегистрированные в России и рекомендованные для терапии и профилактики ОП. Уже первые результаты лечения ОП БФ позволили отметить существенное увеличение минеральной плотности костей (МПК) через 6 мес лечения алендронатом. Затем мы получили ибандронат, который назначали орально 1 раз в месяц, что значительно упростило лечение постменопаузального ОП. Однако наибольшее впечатление произвел на нас случай, произошедший несколько лет назад, когда в наш Центр была направлена пациентка 59 лет, находившаяся на лечении в терапевтическом отделении с диагнозом: серопозитивный ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем, функциональная недостаточность суставов IV степени, повторные переломы позвонков и костей конечностей. Много лет она получала метотрексат и преднизолон (10 мг/сут), а также нестероидные противовоспалительные препараты. При рентгенографии грудного

и поясничного отделов позвоночника были обнаружены компрессионные переломы пяти позвонков. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия выявила значительное снижение МПК по индексу Т в позвонках поясничного отдела (Т=-4,8), шейке бедренной кости (Т=-3,9), что с учетом указания в анамнезе на повторные переломы соответствовало диагнозу «тяжелый ОП».

Пациентка была прикована к постели 1,5 года, страдала эрозивным эзофагитом и гастритом, что исключало возможность применения оральных форм БФ.

После обследования, исключения противопоказаний и подготовки в виде назначения холекальциферола в дозе 800 МЕ и карбоната кальция 1 г больной внутривенно капельно введено 5 мг золедроновой кислоты. Введение препарата пациентка перенесла хорошо, побочных реакций не было. После введения золедроновой кислоты было рекомендовано продолжить прием препаратов кальция с витамином D.

Первые результаты лечения мы наблюдали уже через 1 год, когда на повторное обследование в кабинет денситометрии пациентка, ранее передвигавшаяся только в инвалидном кресле, вошла на собственных ногах. Несмотря на вполне стандартные прибавки МПК (6% в поясничных позвонках и 3,1% в проксимальном отделе бедренной кости), клинический эффект препарата был потрясающим.

История создания БФ

Открытые еще в XIX в. вещества, напоминающие по структуре пирофосфат, БФ сначала применялись только в промышленности в качестве комплексообразующих веществ. Их способность, подобно пирофосфатам, препятствовать кристаллизации и выпадению в осадок карбоната кальция была использована для предотвращения образования накипи и коррозий [3]. Только последние четыре десятилетия БФ стали разрабатываться как лекарственные препараты. Исследователи обратили внимание на два основных биологических свойства БФ: предотвращение кальцификации и подавление костной резорбции [4].

Механизм действия БФ

Молекулярная структура БФ (P—C—P) аналогична таковой встречающегося в природе пирофосфату (P—O—P). Замена центрального атома кислорода на углерод обеспечила, с одной стороны, устойчивость БФ к гидролизу, а с другой — благодаря наличию двух свободных валентностей углерода позволила обогатить молекулу боковыми цепями: R1 и R2. Цепь R1 — это гидроксильная (ОН) группа, увеличивающая сродство БФ к гидроксипатиту и обеспечивающая способность молекулы БФ связываться с костной тканью. Цепь R2 определяет биологическую активность молекулы. Все БФ, одобренные большинством стран для лечения ОП, имеют в качестве боковой цепи R2 азотистое основание и

поэтому относятся к группе аминокислотфосфонатов [5]. В кости БФ накапливаются в пластах гидроксиапатита, а в зонах костной резорбции концентрация БФ увеличивается в несколько раз. Их преимущественная аккумуляция в костной ткани обеспечивает тесный контакт с остеокластами. В период костной резорбции БФ, вероятно, подвергаются эндцитозу наряду с другими продуктами костной резорбции. Азотсодержащие БФ, попадая в остеокласт, подавляют их активность через нейтрализацию фанезилпирофосфат-синтетазы, фермента мевалонат-холестеринового пути [6]. Подавление фанезилпирофосфат-синтетазы нарушает обменные процессы остеокласта, разрывая его сцепление с костной поверхностью и ускоряя апоптоз клетки [7]. Так как зрелые, многоядерные остеокласты формируются путем слияния мононуклеарных предшественников гемопоэтического происхождения, БФ могут блокировать резорбцию костной ткани, препятствуя формированию остеокластов, в дополнение к их прямому действию на зрелые остеокласты [8, 9]. Воздействие на остеокласты приводит к замедлению резорбции костной ткани, изменению баланса костного ремоделирования, особенно в начале лечения, в пользу формирования костной ткани. Помимо способности индуцировать апоптоз остеокластов, что обеспечивает подавление резорбции костной ткани, получены данные о способности БФ защищать остециты и остеобласты от апоптоза, индуцируемого глюкокортикоидами (ГК) [10]. Разнообразие в структуре боковых цепей определяет силу, с которой БФ связываются с гидроксиапатитом, распределяются в кости и остаются в костной ткани определенное время после того, как лечение было завершено [11]. Используемые в лечении ОП аминокислотфосфонаты (алендронат, ризендронат, ибандронат и золедронат) различаются по способности связываться с гидроксиапатитом и биологической активности [12]. Самой высокой активностью обладает золедронат [13].

Показания к назначению БФ и доказательная база их клинической эффективности

Постменопаузальный ОП. В основе патогенеза основных форм ОП лежит нарушение ремоделирования костной ткани, при котором ускоряется ее резорбция или замедляется формирование либо ускорение резорбции и замедление формирования происходят одновременно. Изменение баланса ремоделирования приводит к истончению компактной костной ткани, разрушению трабекул губчатой кости, что в конечном счете завершается количественными и качественными изменениями, снижающими прочность костей и повышающими риск перелома [14, 15]. Дефицит эстрогенов (в результате естественной или хирургической менопаузы) приводит к ускорению ремоделирования костной ткани с отрицательным балансом через активацию продукции остеобластами активатора рецепторов нуклеарного фактора κВ лиганда (RANKL), который, присоединяясь к поверхностным рецепторам нуклеарного фактора κВ остеокластов (RANK), ускоряет резорбцию костной ткани [16]. Современные аминокислотфосфонаты рассматриваются как препараты первой линии при лечении постменопаузального ОП [17]. Завершенные многочисленными многоцентровыми двойными слепыми рандомизированными исследованиями обеспечивают надежную доказательную базу в отношении эффективности БФ при постменопаузальном ОП, основанную на снижении риска переломов, и в отношении профилактики ОП, основанную на замедлении резорбции костной ткани и оста-

новки потери МПК [18]. Так, в исследовании FIT (Fracture Intervention Trial) показано снижение на 47% риска новых переломов позвонков и на 51% риска переломов шейки бедра у пациенток с постменопаузальным ОП, получавших алендронат в дозе 10 мг ежедневно в течение 36 мес [19]. Сопоставимые результаты отмечены при лечении алендронатом женщин в постменопаузе с низкой МПК без предшествующих переломов позвонков [20]. В продолжение исследования были показаны эффективность и безопасность назначения алендроната женщинам в постменопаузе в ежедневной дозе 10 мг на протяжении 10 лет [21]. В 3-летних клинических испытаниях ризендроната наблюдалось снижение частоты переломов позвонков до 49% [22]. В последующем были получены доказательства эффективности ризендроната в профилактике переломов шейки бедра, частота которых в группе получающих ризендронат была снижена на 30% [23]. Клинические испытания ибандроната показали высокую эффективность препарата и снижение риска переломов позвонков при его оральном и внутривенном введении [24]. Эффективность золедроновой кислоты (5 мг внутривенно 1 раз в год) при постменопаузальном ОП оценена в исследовании HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly) [25]. За 3 года наблюдения во всей популяции пациенток, получавших золедронат, достигнуто снижение частоты переломов позвонков на 70%, шейки бедра на 41% и периферических переломов на 25% по сравнению с группой плацебо. Эти результаты сопоставимы с результатами исследований других БФ, рекомендованных для лечения ОП, и даже превосходят их [26].

ОП у мужчин. Мужчины реже, чем женщины, страдают ОП, но не настолько, чтобы игнорировать проблему мужского ОП. У мужчин после 50 лет пожизненный риск перелома оценивается в 20%. В развитых странах 20% всех клинически выявленных переломов позвоночника, 25% переломов костей предплечья и 30% переломов бедренной кости регистрируются у мужчин [27]. Особенность мужского ОП — очень высокая доля (по разным данным, от 30 до 60% [28]) вторичных причин заболевания, поэтому перед принятием решения о лечении у мужчин важно тщательно проанализировать и попытаться устранить все факторы, которые могли повлиять на развитие ОП.

Для лечения ОП у мужчин в большинстве стран рекомендовано применение алендроната, ризендроната и золедроната. К сожалению, проведено немного клинических испытаний, посвященных лечению БФ «мужского» ОП.

Так, доказано, что применение алендроната ежедневно в дозе 10 мг в течение 2 лет увеличивает МПК на 7,1% в позвоночнике и на 2,5% в бедренной кости [29]. Применение ризендроната у мужчин 65 лет и старше, перенесших инсульт, уменьшало частоту переломов шейки бедренной кости [30], а использование золедроната убедительно снижало не только частоту повторных переломов у мужчин, уже перенесших перелом шейки бедренной кости, но и смертность после таких переломов [31].

Глюкокортикоидный ОП. ОП, индуцированный ГК, — одна из самых коварных форм заболевания, нередко приводящая к переломам еще до существенного снижения МПК. Гистоморфометрические исследования позволили доказать, что ГК приводят к уменьшению количества остеобластов, а также ускоряют апоптоз остецитов [32, 33]. Индуцированный ГК апоптоз остецитов, по-видимому, объясняет сни-

жение прочности костей еще до снижения костной массы [34]. Избыток ГК также уменьшает продукцию остеокластов, но при этом продолжительность жизни остеокластов увеличивается, и наоборот, продолжительность жизни остеобластов уменьшается. Как следствие этого при длительном воздействии избытка ГК происходит нарушение ремоделирования костной ткани со значительным замедлением ее формирования и опережающей резорбцией [32, 35].

БФ рассматриваются как препараты первой линии при лечении глюкокортикоидного ОП [17, 36]. Наибольший объем информации касается эффективного применения алендроната, ризендроната и золедроната [37—39], которые и рекомендованы для профилактики и лечения глюкокортикоидного ОП в большинстве развитых стран [17, 36, 40]. Механизм защитного действия БФ у больных с глюкокортикоидным ОП, по-видимому, заключается не только в ускорении апоптоза остеокластов, но в замедлении апоптоза остеоцитов, что показано на примере алендроната [10]. По современным рекомендациям, профилактическая терапия ОП должна назначаться пациентам, получающим ГК в дозе $\geq 7,5$ мг в расчете на преднизолон в течение ≥ 3 мес [41, 42]. Проблема, с которой нередко сталкиваются клиницисты при лечении пациентов с глюкокортикоидным ОП, — эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка и пищевода, которые могут препятствовать использованию оральных форм БФ. Применение золедроната в виде внутривенного введения 5 мг 1 раз в год практически полностью решает эту проблему [43]. Прекращение приема БФ до завершения терапии ГК ведет к существенной потере МПК [44], поэтому лечение БФ рекомендуется проводить без продолжительных перерывов на протяжении всего курса терапии ГК [36, 40].

Профилактика повторных переломов после эндопротезирования тазобедренных суставов. Современные хирургические технологии позволили существенно повысить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов после перелома бедренной кости. Однако результаты ряда исследований, выполненных в развитых странах, до сих пор не демонстрируют значительного оптимизма [45, 46]. Смертность в первый год после лечения перелома бедренной кости оценивается, по разным данным, в 15—25% [47—49]. Серьезный фактор, ухудшающий прогноз после перелома бедренной кости, — повторные переломы бедра, частота которых у таких пациентов увеличивается в 2,5 раза по сравнению с обследованными того же возраста без переломов [50, 51]. Несмотря на это, лечение ОП не назначается многим пациентам, перенесшим типичные для ОП переломы [52, 53]. Для решения этой проблемы проведено исследование золедроната (Аккласта) в виде внутривенного введения 5 мг 1 раз в год у пациентов, у которых после перелома бедренной кости прошло 90 дней. В результате лечения достигнуто снижение относительной частоты любых повторных переломов на 35%. Значительным достижением этого исследования было доказательство уменьшения относительного риска смерти после перелома бедренной кости на 28% в группе пациентов, получивших золедронат [54]. При этом не обнаружено отрицательного влияния препарата на срастание костных обломков даже при его введении сразу после операции по поводу перелома шейки бедренной кости [55].

Мероприятия перед назначением БФ

Перед началом лечения БФ необходимо оценить состояние здоровья пациента, а также исключить у него вторич-

ные причины заболевания [56]. Все БФ противопоказаны при уровне клубочковой фильтрации < 35 мл/мин и гипокальциемии, а также при аллергии на эти препараты. Оральные формы БФ не рекомендованы при заболеваниях пищевода, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения [57]. В этом случае могут быть использованы внутривенные формы препаратов. БФ противопоказаны беременным и кормящим матерям, а молодым женщинам (до менопаузы) эти препараты назначают только в крайнем случае, обязательно со всеми мерами предосторожности, включая тест на беременность до начала лечения и предохранение от беременности во время лечения. Перед началом терапии ОП пациент должен иметь достаточный уровень витамина D. Назначение БФ до «насыщения» витамином D, особенно пожилым людям, увеличивает риск гипокальциемии [58]. Гипокальциемия может развиваться и на фоне нерегулярного приема препаратов кальция и витамина D. Мы наблюдали случай гипокальциемии с выраженной судорожной реакцией у женщины 57 лет, получавшей алендронат ежедневно в дозе 10 мг. Пациентка призналась, что принимала препарат регулярно утром натощак, но первый прием пищи у нее был только в 2 ч дня на работе, в это же время она принимала кальций с витамином D. После восстановления нормального режима питания подобных осложнений у пациентки не наблюдалось. Препараты кальция (в дозе 1000—1200 мг/сут) и витамина D (в дозе 800 МЕ холекальциферола) обычно назначают за 2 нед до начала приема БФ. Накоплены убедительные доказательства того, что использование комбинации кальция и витамина D существенно сокращает риск переломов и значительно улучшает результаты лечения БФ [59]. Перед началом лечения пациент должен быть подробно проинформирован о правилах приема препарата и возможных побочных реакциях. Гриппоподобный синдром, нередко развивающийся после внутривенного введения золедроната и ибандроната, иногда появляется и после приема оральных форм БФ. У неинформированного пациента резкое ухудшение самочувствия может вызвать испуг и отказ от лечения, несмотря на то, что подобная реакция при продолжении терапии обычно не повторяется. Гриппоподобный синдром купируется приемом парацетамола, который при использовании внутривенных БФ может назначаться даже в профилактических целях. Осмотр ротовой полости — еще одно условие безопасности лечения БФ. Риск некроза челюсти при лечении ОП БФ ничтожен [60], но для исключения этого осложнения пациентам с острыми воспалительными заболеваниями ротовой полости или тем, кому предстоит операция на челюсти, можно рекомендовать временно воздержаться от приема БФ, а при появлении острых воспалительных заболеваний ротовой полости в процессе терапии следует срочно обратиться к специалисту.

Перед внутривенным введением ибандроната и золедроната должна быть обеспечена адекватная гидратация пациента. На введение препарата мы рекомендуем пациенту приходить после еды (после завтрака или обеда) и иметь при себе бутылку питьевой воды. Прием мочегонных в день процедуры отменяется. Перед введением ибандроната и золедроната достаточно выпить 1—2 стакана воды, для гарантии безопасности в нашем Центре перед введением золедроната пациенту капельно водится 250—300 мл физиологического раствора [61]. БФ вводят медленно, золедронат —

капельно, не менее 15 мин. При несоблюдении этих простых правил возможно появление транзиторных нефротоксических реакций, которые могут доставить немало неприятностей [62, 63].

Актуальные проблемы лечения ОП

Своевременность начала терапии. Актуальность своевременного начала лечения хорошо демонстрирует следующее клиническое наблюдение: мужчина, 47 лет, с синдромом Иценко—Кушинга, развившимся вследствие опухоли надпочечника. Первые симптомы заболевания (прибавка массы тела, изменение формы лица) пациент игнорировал. Однако появление розовых стрий на теле, повышение артериального давления и особенно локальные боли в поясничном отделе позвоночника заставили его обратиться к врачу. Диагноз был заподозрен уже при первичном осмотре. Опухоль левого надпочечника выявлена при УЗИ и подтверждена при компьютерной томографии (КТ). При исследовании позвоночника обнаружен компрессионный перелом L₁ (рис. 1). Пациент был тщательно обследован. Выявлены низкие показатели костного обмена: β-CrossLaps (β-C-телопептиды) — 0,1 нг/мл (норма <0,6), остеокальцин — 2 нг/мл (норма 14—46). Уровни паратиреоидного и соматотропного гормонов — в норме. Содержание глюкозы крови натощак — 7,1 ммоль/л, гликированного гемоглобина — 7,5%.

Денситометрия на момент выявления первого перелома не выполнялась. Так как перелом, очевидно, был следствием ОП, в период подготовки к операции пациенту назначили препараты карбоната кальция (1000 мг/сут), холекальциферола 400 Ед/сут и кальцитонин лосося (миакальцик) в форме назального спрея на 4 нед. К сожалению, этим лечение ОП и ограничилось. Операция была выполнена успешно. В послеоперационном периоде все проявления синдрома Иценко—Кушинга быстро исчезали, обменные процессы возвращались к норме. Но боль в позвоночнике прогрессировала и приобрела распространенный характер. Назначенная повторно магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила уже 11 компрессионных переломов. С момента выявления первого перелома прошло всего 7 мес. Время для лечения было упущено.

Какой вариант терапии в данной ситуации мог быть оптимальным? БФ — препараты первого выбора при глюкокортикоидном ОП. Назначать лечение необходимо было сразу, до операции, при выявлении первых признаков ОП. Внутривенное введение БФ позволяет добиться более быстрого эффекта и в подобной ситуации, по мнению некоторых авторов, является предпочтительным [64].

Когда же начинать лечение ОП? На этот вопрос однозначного ответа нет. Казалось бы, все просто. Классификация ОП по результатам денситометрии, изначально разработанная ВОЗ для женщин в постменопаузе, позволяет быстро принять решение. Снижение индекса Т (в поясничных позвонках или в бедренной кости) до -2,5 и менее у женщины в постменопаузе или у мужчины 50 лет и старше, которое классифицируется как ОП, является показанием для лечения.

Национальный фонд остеопороза (NOF) расширил эти показания и рекомендует назначать лечение при:

- выявлении перелома шейки бедра или перелома позвонков (выявленных клинически или только по данным морфометрии);

- указании в анамнезе на типичные для ОП переломы и низкую МПК позвонков и/или бедренной кости (индекс Т между -1,0 и -2,5);

- снижении индекса Т до -2,5 и менее в позвонках и/или бедренной кости и после исключения вторичного ОП;

- выявлении остеопении (индекс Т между -1,0 и -2,5) у пациентов с высоким риском переломов (например, длительно обездвиженных или получающих ГК).

Для облегчения принятия решения о назначении терапии ОП ВОЗ инициировала создание онлайн-программы FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), основанной на оценке 10-летнего общего риска перелома и перелома бедра (доступно на сайте <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>).

Всего 12 простых вопросов, на которые нужно ответить, позволяют в течение нескольких секунд оценить 10-летний риск перелома у конкретного пациента.

По современным рекомендациям, выявление снижения МПК (индекс Т между -1,0 и -2,5) в сочетании с 10-летним риском перелома бедра $\geq 3\%$ или в сочетании с общим риском перелома $\geq 20\%$ является показанием для назначения терапии.

Использование алгоритма FRAX не рекомендуется у больных, длительно получающих ГК, в связи с тем, что эта программа не учитывает кумулятивную дозу этих препаратов, а также продолжительность лечения. Другой недостаток программы FRAX: в оценке 10-летнего риска перелома принимается в расчет только МПК шейки бедра и не рассматриваются результаты денситометрии позвонков, которые чаще страдают у пациентов, получающих ГК [65].

Поэтому остаются актуальными рекомендации, предложенные еще в конце XX в.: назначать профилактическое лечение всем пациентам, получающим ГК в дозе $\geq 7,5$ мг в пересчете на преднизолон в течение ≥ 3 мес [41, 42].

Предотвратить развитие ОП проще, чем его лечить. Успех современных методов терапии, по-видимому, в большей степени определяется состоянием костной ткани на момент начала терапии, чем прибавкой МПК в результате лечения. Назначение самых эффективных препаратов на стадии тяжелых количественных и качественных изменений костной ткани (рис. 2) вряд ли существенно уменьшит риск перелома.

В этом плане значительный интерес представляет исследование профилактического назначения золедроната (Аккласта) в дозе 5 мг 1 раз в 2 года пациенткам в постменопаузе с низкой МПК (остеопения по классификации ВОЗ). Подобная «прививка» от ОП в ответственный период жизни женщины предотвращает развитие этого заболевания и его последствий [66].

Приверженность терапии. Проблема приверженности терапии — второе условие успешного лечения любого заболевания, включая ОП [67, 68]. Один из факторов, обеспечивающих приверженность терапии, — способность врача объяснить пациенту необходимость четкого соблюдения режима лечения. Не менее важный фактор — удобство приема препарата. Для решения этой проблемы разработчики БФ пошли по пути уменьшения кратности приема оральных форм препарата. Так, современные формы алендроната 70 мг и ризендроната 35 мг предназначены для приема 1 раз в неделю, ибандронат в дозе 150 мг рассчитан на прием 1 раз в месяц, а внутривенный препарат в дозе 3 мг — для введения 1 раз в квартал. Наиболее удобна форма золедроната, которая вво-

дится капельно 1 раз в год в дозе 5 мг, что почти полностью решает проблему недисциплинированности пациента.

Продолжительность терапии. То, что пациенты с ОП и высоким риском переломов должны длительно получать тот или иной вариант профилактической терапии, почти не вызывает сомнений. Но как долго можно и нужно проводить лечение БФ? На этот вопрос нет однозначного ответа [69]. Основные клинические испытания БФ обычно занимали 3 года. Затем были получены данные о безопасном и эффективном применении этих препаратов и в большие сроки. Но установлено, что при длительном использовании БФ могут значительно подавлять костное ремоделирование, а это в свою очередь замедляет репарацию микроповреждений и, возможно, повышает хрупкость кости. Стали появляться сообщения об

атипичных переломах бедра (подвертельных переломах и переломах диафиза бедренной кости) при длительном лечении ОП БФ. При биопсии костей у пациентов, перенесших стресс-переломы после длительной непрерывной терапии БФ, обнаружено значительное подавление костного обмена [70, 71]. Возможно, определенную роль при этом играла непрерывная длительная терапия БФ. Так, интермиттирующее лечение золедроновой кислотой, вводимой внутривенно в дозе 5 мг 1 раз в год в течение 3 лет, по данным гистоморфометрического исследования с двойной тетрациклиновой меткой, у 79 пациентов не приводило к полному подавлению костного ремоделирования и адинамической болезни костей [72]. Хотя статистические данные указывают на незначительную частоту атипичных переломов бедренной кости после длительной (минимум 5 лет) терапии БФ, которая существенно не отличается от таковой у людей, не получавших лечения [73], беспокойство врачей вполне обосновано. В США FDA были изучены результаты клинических испытаний БФ и сделан вывод о том, что повышенный риск атипичных переломов у женщин, использующих БФ, отсутствовал, поскольку у них подобные переломы бедра встречались столь же часто, как и у женщин с ОП, не принимавших БФ [74].

По современным представлениям, лечение ОП БФ должно продолжаться не менее 4–5 лет, после чего в обычных случаях рекомендуются «каникулы», во время которых пациент будет продолжать прием препаратов кальция и витамина D. При тяжелом ОП лечение рекомендуется продлить до 10 лет, а затем сделать перерыв на 1–2 года.

Во время «каникул» желательно контролировать показатели МПК 1 раз в год и тестировать маркеры костного обмена. При значительном повышении их уровня или при обнаружении существенной потери МПК рекомендуется возобновление терапии БФ [75].

Мониторирование терапии БФ. Хотя БФ — очень надежные препараты, эффективность терапии необходимо контролировать. Причин неудачного лечения может быть несколько: недисциплинированность пациента и несоблюдение режима приема БФ (например, прием орального препарата после еды), полный отказ от терапии БФ или



Рис. 1. КТ, первое исследование. Перелом L₁ — стрелка (а). МРТ, повторное исследование через 7 мес. 11 компрессионных переломов (б)



Рис. 2. Выраженные количественные и качественные изменения костной ткани при ОП

препаратами кальция и витамина D, нераспознанный перед началом лечения синдром мальабсорбции по причине целиакии и др. Для обеспечения лучшей приверженности терапии желательно назначать повторные визиты, перед которыми можно протестировать маркеры костного обмена (на фоне терапии БФ их уровень закономерно снижается). Уже через 6 мес лечения можно повторить денситометрию поясничных позвонков. Увеличение МПК улучшает настроение пациента и мотивирует его на продолжение лечения. Максимальный прирост МПК обычно наблюдается в первый год лечения БФ, затем он замедляется или прекращается вовсе, что отнюдь не означает отсутствия эффекта. Но продолжающаяся потеря МПК фоне лечения должна насторожить врача и побудить к выяснению ее причин. Использование внутривенных препаратов, особенно золедроната, назначаемого 1 раз в год, решает проблему приверженности пациента терапии, но не исключает контролирующей роли врача. Без поддержки врача гриппоподобная реакция после введения БФ может испугать пациента и послужить причиной отказа от лечения. Нерегулярный прием препаратов кальция и витамина D после введения препарата может быть причиной снижения его эффективности.

Заключение

Возможности клиницистов в лечении ОП с каждым годом расширяются. Появляются новые препараты с разными механизмами действия, со своими положительными свойствами и недостатками. Искусство лечения ОП заключается

в том, что при выборе варианта и длительности терапии врач должен постоянно балансировать между риском развития побочных эффектов и преимуществами в виде уменьшения вероятности переломов.

Сегодня наблюдается прогрессивное старение населения, поэтому важно не только сократить количество инвалидирующих переломов, повысить качество жизни пациентов, но и продлить их жизнь. Уменьшение риска смерти у пациентов с переломом бедренной кости после введения золедроновой кислоты, доказанное в клинических испытаниях, — убедительный аргумент при выборе метода лечения [76].

Данная статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма». ООО «Новартис Фарма» не влияла на содержание данной статьи.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2000;287:785—95.
2. Russell R.G. Bisphosphonates: the first 40 years. Bone 2011;49(1):2—19.
3. Blomen L.J.M.J. History of the bisphosphonates: discovery and history of the non-medical uses of bisphosphonates. In: Bijvoet O.L.M., Fleisch H.A., Canfield R.E., Russell R.G.G. (ed.). Bisphosphonate on Bones. Amsterdam: Elsevier, 1995;111—24.
4. Russell R.G.G. Bisphosphonates: from bench to bedside. Ann N Y Acad Sci 2006;1068:367—401.
5. McClung M.R. Bisphosphonates. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32:253—71.
6. Bergstrom J.D., Bostedor R.G., Masarachia P.J. et al. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. Arch Biochem Biophys 2000;373:231—41.
7. Luckman S.P., Hughes D.E., Coxon F.P. et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. J Bone Miner Res 1998;13:581—9.
8. Boonekamp P.M., van der Wee-Pals L.J.A., van Wijk—van Lennep M.L.L. et al. Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix. Bone Miner 1986;1:27—39.
9. Lowik C.W.G.M., van der Pluijm G., van der Wee-Pals L.J.A. et al. Migration and phenotypic transformation of osteoclast precursors into mature osteoclasts: the effect of a bisphosphonate. J Bone Miner Res 1988;3:185—92.
10. Plotkin L.I., Weinstein R.S., Parfitt A.M. et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. J Clin Invest 1999;104:1363—74.
11. Russell R.G., Watts N.B., Ebtino F.H. et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int 2008;19:733—59.
12. Russell R.G.G. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. Pediatrics 2007;119(Suppl.):S150—S162.
13. Green J.R., Mueller K., Jaeggi K.A. Preclinical pharmacology of CGP42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. J Bone Miner Res 1994;9:745—51.
14. Raisz L.G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest 2005;115:3318—25.
15. Seeman E., Delmas P.D. Bone quality — the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl J Med 2006;354:2250—61.
16. Khosla S. Pathogenesis of osteoporosis. In: Robertson R.P. (ed.). Translational endocrinology & metabolism: osteoporosis update. Chevy Chase: The Endocrine Society 2010;55—86.
17. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;272 с.
18. Camacho P., Miller P. Pathogenesis. In: Osteoporosis: A Guide for Clinicians. Philadelphia PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 2007;226.
19. 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. Lancet 1996;348:1535—41.
20. 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;280:2077—82.
21. Bone H., Hosling D., Devogelaer J.P. et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004;350:1189—99.
22. Reginster J., Minne H.W., Sorensen O.H. et al. Randomized trial of the effects of risendronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int 2000;11:83—91.
23. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D. et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med 2001;344:333—40.
24. Chestnut C.H. III, 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;19:1241—9.
25. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;356:1809—22.
26. Compston J. Treatments for osteoporosis — looking beyond the HORIZON (editorial). N Engl J Med 2007;356:1878—80.
27. Clunie G., Keen R. Osteoporosis. Oxford University Press, 2007;208.
28. Binkley N. Osteoporosis in men. Arq Bras Endocrin Metab 2006;50:764—74.
29. Orwoll E., Ettinger M., Weiss S. et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000;343:604—10.
30. Sato Y., Iwamoto J., Kanoko T. et al. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. Arch Intern Med 2005;165:1743—8.
31. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid in reducing clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007;357:1799—809.
32. Weinstein R.S., Jilka R.L., Parfitt A.M. et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids: potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest 1998;102:274—82.
33. O'Brien C.A., Jia D., Plotkin L.I. et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. Endocrinology 2004;145:1835—41.
34. Seeman E., Delmas P.D. Bone quality — the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl J Med

АКЛАСТА – ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА ОДНОЙ ИНФУЗИЕЙ В ГОД^{1-5,7}

70% снижение риска* переломов позвонков¹

41% снижение риска* переломов шейки бедра¹

25% снижение риска* внепозвоночных переломов¹

* По сравнению с плацебо в течение трех лет терапии постменопаузального остеопороза¹

АКЛАСТА — бисфосфонат, обладающий доказанной эффективностью¹⁻⁶:

- в профилактике переломов трех локализаций у женщин с постменопаузальным остеопорозом^{1,2}
- в профилактике новых остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости^{1,3}
- в снижении числа летальных исходов независимо от их причины после перелома проксимального отдела бедренной кости^{1,3}
- в профилактике и лечении глюкокортикоидного остеопороза^{1,4}
- в лечении остеопороза у мужчин^{1,5}
- в профилактике постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией)^{1,6}

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА АКЛАСТА ПОДТВЕРЖДЕНЫ В 6-ЛЕТНЕМ ИССЛЕДОВАНИИ⁸

АКЛАСТА (ACLASTA®) КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Золедроновая кислота. Раствор для инфузий 100 мл в полиэтиленовом флаконе. 1 флакон содержит 5,330 мг золедроновой кислоты моногидрата, что соответствует 5,0 мг золедроновой кислоты безводной. **Показания.** Постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости). Профилактика новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости. Остеопороз у мужчин. Профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикоидов. Профилактика постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией). Костная боль Педжета. **Дозы и способ применения.** Введение препарата следует проводить с помощью отдельной клапанной инфузионной системы, обеспечивающей постоянную скорость инфузии, в течение не менее 15 мин. Акласту не следует смешивать или вводить внутривенно вместе с какими-либо другими препаратами. Нельзя допускать контакта Акласты с какими-либо растворами, содержащими кальций или любые другие двухвалентные катионы. У пациентов с клиренсом креатинина ≥ 350 мл/мин или с нарушениями функции печени не требуется коррекция дозы препарата. Для лечения и профилактики остеопороза, профилактики новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости рекомендуемая доза Акласты составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год, в целях профилактики постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией) – внутривенно 1 раз в два года. Пациентам с недавним (до 90 дней) переломом проксимального отдела бедренной кости рекомендуется за 2 недели до первой инфузии Акласты однократно принять витамин D в высоких дозах (от 50 000 до 125 000 МЕ перорально или внутримышечно). После однократного применения витамина D в высоких дозах больным рекомендуется в течение 14 дней до инфузии Акласты ежедневно принимать внутрь препараты кальция (1000 мг в сутки) и витамина D (800 МЕ в сутки). После инфузии Акласты в течение года пациентам также следует принимать препараты кальция и витамина D. Для профилактики новых переломов у больных с переломами проксимального отдела бедренной кости инфузии Акласты следует проводить через 2 и более недель после операции. Для лечения боли Педжета рекомендуется доза Акласты составляет 5 мг (содержимое одного флакона – 100 мл раствора) однократно. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте или к любому другому компоненту препарата или к любому бисфосфонату. Тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию. Беременность, период кормления грудью. Дети и подростки до 18 лет (т.к. безопасность и эффективность применения Акласты у данной категории больных не изучались). Скопленный опыт применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 35 мл/мин) ограничен, Акласту не следует применять у данной категории больных. **Меры предосторожности.** При лечении Акластой необходим дополнительный прием кальция и витамина D. Перед применением Акласты следует определить клиренс креатинина (например, по формуле Кокрофта-Голта). Перед введением, а также после инфузии препарата следует обеспечить адекватную гидратацию организма больного. Это особенно важно для больных, получающих терапию диуретиками, а также для пациентов в возрасте старше 65 лет. При наличии гипокальциемии перед началом терапии Акластой необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию диуретиками, имеющими нарушенную минеральную оболочку (например, связанных с нарушением функции паратиреоидных желез, снижением всасывания кальция в кишечнике). Врачу следует обеспечить регулярное наблюдение за данной категорией больных. Пациентам с болезнью Педжета следует принимать сугубую норму кальция (как минимум – по 500 мг элементарного кальция 2 раза в день) и витамина D в течение первых 10 дней после введения Акласты. Врачу следует профилировать пациентов об основных проявлениях гипокальциемии и обеспечить регулярное наблюдение за пациентами, входящими в группу риска. Случаи развития остеонекроза верхней и нижней челюсти отмечались в основном у онкологических пациентов на фоне проводимой терапии, включающей бисфосфонаты. Большинство случаев развития остеонекроза челюсти на фоне терапии бисфосфонатами были связаны с проведением стоматологических операций. Пациенты перед применением Акласты, а также пациенты, получающие лечение Акластой, должны предупреждать врачей перед проведением любых стоматологических вмешательств. В одном клиническом исследовании Акласту у пациентов с постменопаузальным остеопорозом отмечено небольшое повышение частоты развития фибрилляции предсердий по сравнению с плацебо. При применении бисфосфонатов, включая Акласту, иногда отмечались выраженные боли в костях, суставах и мышцах, в ряде случаев сопровождавшиеся ограничением подвижности. На фоне терапии препаратом у пациентов, имеющих в анамнезе нарушения функции почек, транзиторное повышение содержания креатинина в плазме крови может быть выше, чем у больных с нормальной почечной функцией. При применении Акласты у больных, имеющих факторы риска возникновения почечных нарушений, определение содержания креатинина в плазме крови должно проводиться регулярно. У пациентов с постменопаузальным остеопорозом, получающих Акласту, несколько чаще наблюдалось проходящее повышение уровня креатинина крови в течение 10 дней после инфузии по сравнению с плацебо (1,8% и 0,8% соответственно). Золедроновая кислота является действующим веществом как Акласты, так и Зоветы (препарата для лечения онкологических пациентов), однако данные лекарственные средства не являются взаимозаменяемыми и не должны применяться одновременно. **Взаимодействие.** Следует соблюдать осторожность при

одновременном применении Акласты с препаратами, которые способны оказывать влияние на функцию почек (например, аминогликозидами или диуретиками, вызывающими дегидратацию). **Побочное действие.** Лечение постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин, профилактики новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости, профилактики и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикоидов, костная боль Педжета. Очень часто: повышение температуры тела. Часто: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, мигрень, артралгия, боль в костях, боль в спине и конечностях, гриппоподобный синдром, озноб, повышенная утомляемость, астения, боль, общее недомогание. Иногда: грипп, назофарингит, анемия, анорексия, снижение аппетита, бессонница, заторможенность, парестезии, сонливость, тремор, обмороки, конъюнктивит, боль в глазах, вертиго, повышение артериального давления, «приливы» крови к лицу, кашель, одышка, диспепсия, боль в верхней половине живота, боль в животе, запоры, ощущение сухости во рту, эзофагит, гастроэзофагеальный рефлюкс, сыпь, гипергидроз, зуд, эритема, боль в области шеи, костно-мышечная скованность, отеки в области суставов, мышечные спазмы, боль в верхней части живота, боль в области грудной клетки, боль в области грудной клетки, скованность в суставах, артрит, слабость в мышцах, костно-мышечная боль, повышение концентрации креатинина в плазме крови, полиурия, протемнелая, периферические отеки, жажда, астробластная воспалительная реакция и некардиогенная боль в области грудной клетки. Редко: усталость, эмфизема и ирит. В ходе отдельных исследований были зарегистрированы следующие ИР, частота развития которых в группе Акласты была ниже, чем у больных, не получавших препарат: гиперемия глаз, повышение показателя С-реактивного белка, гипокальциемия, вкусовые нарушения, зубная боль, гастрит, сильное сердцебиение, реакции в месте введения препарата. Профилактика постменопаузального остеопороза (нежелательные явления, не отмечавшиеся при других показаниях, или встречающиеся чаще при данном показании): очень часто – головная боль, тошнота, мигрень, боль, озноб; часто – анорексия, тремор, заторможенность, конъюнктивит, боль в глазах, ирит, боль в животе, боль в верхней части живота, запор, повышенное потоотделение в ночные часы, мышечный спазм, костно-мышечная боль в грудной клетке, боль в челюсти, боль в области шеи, периферические отеки, реакции в месте введения, боль в грудной клетке некардиогенного характера; иногда – тревожность, гипестезия, вкусовые нарушения, нечеткое зрение, боль в боку. На фоне терапии Акластой в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления без указания на причинно-следственную связь с применением препарата: редко – реакции гиперчувствительности, включая в редких случаях бронхообструкцию, крапивницу, ангионевротический отек, нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, требующую проведения гемодиализа, или в случаях летального исхода, особенно у больных с наличием либо почечной патологии в анамнезе, либо дополнительных факторов риска (например, пожилого возраста, при сопутствующей терапии нефротоксическими препаратами, диуретиками или при тяжелой дегидратации) очень редко – анафилактические реакции/шок, выраженное снижение артериального давления у пациентов с факторами риска, дегидратация, вследствие лихорадки, рвоты и диареи, возникших в течение 3-х дней после инфузии, остеонекроз челюсти, склерит и воспаление в области орбиты. **Форма выпуска.** Раствор для инфузий 5 мг/100 мл по 100 мл в полиэтиленовом флаконе. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению. **Регистрационное удостоверение № ЛС-002514 от 21.10.2011. НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Акласта. 2. Black DM, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. NEJM 356:18, 1809-1822, 2007. 3. Lyles KW, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. NEJM 357:18, 1799-1810, 2007. 4. Reid M.D. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. HORIZON: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. Lancet 2009; 373:1253-63. 5. Orwoll E, et al. Efficacy and safety of a once-yearly iv. 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. JBMR 2010; vol 25: 2239-2250. 6. McClung M. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. Obstetrics & Gynecology, Nov 2009; vol 114, 995-1007. 7. Johann D.R. Development of clinical utility of zoledronic acid and patient considerations in the treatment of osteoporosis. Patient Preference and Adherence 2010; 4, 2310245. 8. Black DM, Reid IR, Boonen S, Buact-Rodriguez C, 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. 2011 Dec 8; doi: 10.1002/jbmr.1494.

NOVARTIS

ООО «Новartis Фарма»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
тел. (495) 967 1270, факс: (495) 967 1266
www.novartis.ru

Акласта
Золедроновая кислота 5 мг/100 мл,
раствор для инфузии

- 2006;354:2250–61.
35. Jia D., O'Brien C.A., Stewart S.A. et al. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology* 2006;147:5592–9.
36. Adler R.A., Curtis J.R., Saag K. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Marcus R., Feldman D., Nelsen D.A., Rosen C.J. (ed.). *Osteoporosis*. 3rd ed. San Diego, CA: Elsevier-Academic Press, 2008;1135–66.
37. Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D. et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthr Rheum* 2001;44:202–11.
38. Reid D.M., Hughes R.A., Laan R.F. et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006–13.
39. Reid D.M., 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.
40. Devogelaer J.-P., Goemaere S., Boonen S. et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteopor Int* 2006;17:8–19.
41. Eastell R., Reid D.M., Compston J. et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244:6271–92.
42. Nishimura J., Ikuyama S. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *J Bone Miner Metab* 2000;18:350–2.
43. Weinstein R.S. Glucocorticoid-Induced Bone Disease. *N Engl J Med* 2011;365:62–70.
44. Emkey R., Delmas P.D., Goemaere S. et al. Changes in bone mineral density following discontinuation or continuation of alendronate therapy in glucocorticoid-treated patients: a retrospective, observational study. *Arthr Rheum* 2003;48:1102–8.
45. Boonen S., Autier P., Barette M. et al. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a one-year prospective controlled study. *Osteopor Int* 2004;15:87–94.
46. Adachi J.D., Ioannidis G., Berger C. et al. The influence of osteoporotic fractures on health related quality of life in community-dwelling men and women across Canada. *Osteopor Int* 2001;12:903–8.
47. 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.
48. Hannan E.L., Magaziner J., Wang J.J. et al. Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes. *JAMA* 2001;285:2736–42.
49. Davidson C.W., Merrilees M.J., Wilkinson T.J. et al. Hip fracture mortality and morbidity — can we do better? *N Z Med J* 2001;114:329–32.
50. Colon-Emeric C., Kuchibhatla M., Pieper C. et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fracture: data from two longitudinal studies. *Osteopor Int* 2003;14:879–83.
51. 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.
52. Kamel H.K., Hussain M.S., Tariq S. et al. Failure to diagnose and treat osteoporosis in elderly patients hospitalized with hip fracture. *Am J Med* 2000;109:326–8.
53. Kiebzak G.M., Beinart G.A., Perser K. et al. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med* 2002;162:2217–22.
54. 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.
55. Colon-Emeric C., Nordsletten L., Olson S. et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. *Osteopor Int* 2011;22:2329–36.
56. Мазуренко С.О. Метаболические заболевания костей. Диагностика и лечение. СПб.: Изд-во С.-Петербургского ун-та, 2007;48 с.
57. Ribeiro A., DeVault K.R., Wolfe J.T. III. et al. Alendronate-associated esophagitis: endoscopic and pathologic features. *Gastrointest Endosc* 1998;47:525–8.
58. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
59. Tang B.M., Eslick G.D., Nowson C. et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9588):657–66.
60. Bilezikian J.P. Osteonecrosis of the jaw — do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006;355:2278–81.
61. Мазуренко С.О. Диагностика и лечение остеопороза в общей клинической практике. Рук-во для врачей. СПб.: Изд-во С.-Петербургского ун-та, 2010;56 с.
62. Lewiecki E.M., Miller P.D. Renal safety of intravenous bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Exp Opin Drug Saf* 2007;6:663–72.
63. 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.
64. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient. 4th ed. San Diego, CA: Academic Press, 2000;42.
65. 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 (Hoboken)* 2010;62:1515–26.
66. 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;114:999–1007.
67. Huybrechts K.F., Ishak K.J., Caro J.J. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922–8.
68. 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;81:1013–22.
69. Strampel W., Emkey R., Civitelli R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Drug Saf* 2007;30:755–63.
70. Odvina C.V., Zerwekh J.E., Rao D.S. et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294–301.
71. Stepan J.J., Burr D.B., Pavo I. et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2007;41:378–85.
72. 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.
73. Park-Wyllie L.Y., Mamdani M.M., Juurlink D.N. et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305:783–9.
74. Shane E., Burr D., Ebeling P.R. et al. Atypical subtrochanteric 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.
75. Watts N.B., Bilezikian J.P., Camacho P.M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrinol Pract* 2010;16(Suppl. 3):S1–S37.
76. 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.
77. Sambrook P.N., Cameron I.D., Chen J.S. et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study. *Osteopor Int* 2011;22:2551–6.