

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2025-343-350

УДК: 616.71-001.5

Дудинская Е. Н. 

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),
ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

*Автор, ответственный за переписку: Дудинская Екатерина Наильевна.

E-mail: dudinskaya_en@rgnkc.ru

Резюме

Остеопороз представляет собой одну из наиболее значимых проблем медицины, особенно в условиях глобального старения населения. С увеличением продолжительности жизни растет число пациентов пожилого возраста с данной патологией, что обуславливает существенные медицинские и социально-экономические последствия. Остеопороз характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани, что значительно увеличивает риск переломов, особенно у лиц старших возрастных групп. Эти патологические изменения не только ухудшают качество жизни пациентов, но и ведут к росту расходов на здравоохранение, а также увеличивают социальную нагрузку.

Ключевые слова: остеопороз; пожилой возраст; золедроновая кислота; переломы; остеопения.

Для цитирования: Дудинская Е. Н. Особенности применения золедроновой кислоты в лечении остеопороза у пожилых пациентов. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2025 ; 3 (23) : 343–350. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2025-343-350

Поступила: 15.09.2025. Принята к печати: Дата онлайн-публикации: 26.09.2025.

FEATURES OF ZOLEDRONIC ACID USE IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN ELDERLY PATIENTS

Dudinskaya E. N. 

Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Center, Moscow, Russia

* Corresponding author: Dudinskaya Ekaterina Nailievna. E-mail: dudinskaya_en@rgnkc.ru

Abstract

Osteoporosis is one of the most significant medical problems, especially in the context of global population aging. With increased life expectancy, the number of elderly patients with this pathology is growing, which has significant medical and socio-economic consequences. Osteoporosis is characterized by a decrease in bone mineral density, which significantly increases the risk of fractures, especially in older age groups. These pathological changes not only worsen the quality of life of patients, but also lead to increased healthcare costs and increase the social burden.

Keywords: osteoporosis; elderly; zoledronic acid; fractures; osteopenia.

For citation: Dudinskaya E. N. Features of zoledronic acid use in the treatment of osteoporosis in elderly patients. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2025 ; 3 (23) : 343–350. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2025-343-350

Received: 15.09.2025. Accepted: Published online: 26.09.2025.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И СОЦИАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороз определяется как системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что повышает ее хрупкость и увеличивает риск переломов [1]. Переломы могут возникать в любой локализации, но травмы бедра и позвоночника являются наиболее распространенными, составляя 42 % от всех остеопоротических переломов. Данные инциденты связаны с потерей трудоспособности, ухудшением качества жизни и увеличением зависимости от посторонней помощи, серьезной заболеваемостью, смертностью, а люди с предшествующими случаями подвергаются гораздо более высокому риску будущих [2]. В России распространенность остеопороза среди женщин старше 50 лет составляет около 34 %, среди мужчин того же возраста — около 27 %, а остеопении подвержены 43 % и 44 % соответственно [3]. Эти данные указывают на высокую частоту встречаемости заболевания и необходимость разработки эффективных методов его профилактики и лечения. Поэтому остеопороз является растущей серьезной проблемой общественного здравоохранения, влияющей на качество и продолжительность жизни и оказывающей медицинскую, социальную и экономическую нагрузку на здравоохранение и семью [4].

ПАТОГЕНЕЗ И ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Остеопороз развивается в результате дисбаланса костного ремоделирования, при котором скорость резорбции кости превышает скорость ее формирования, что приводит к снижению плотности и хрупкости кости. Общая минеральная плотность зависит от пиковой костной массы, достигнутой в возрасте 25–30 лет, и ее последующей потери с возрастом, а у женщин — еще и от дефицита эстрогенов. Максимум костной массы определяется генетикой, полом, расой, условиями среды, питанием, физической активностью, курением, алкоголем и сопутствующими заболеваниями. Недостаточный набор пиковой массы в молодости или ускоренная возрастная потеря костной ткани повышают риск остеопороза. У женщин в постменопаузе потеря костной массы ускоряется, особенно в губчатых костях, тогда как у мужчин значимое снижение развивается позже и постепенно [5–7].

В основе патогенеза лежат нарушения костного ремоделирования: повышается активность

остеокластов, формирование кости остеобlastами не успевает компенсировать резорбцию, что приводит к ухудшению микроархитектуры и прочности кости. Дефицит эстрогенов, повышение уровня цитокинов и фолликулирующего гормона усиливают резорбцию через систему RANKL/OPG, а снижение активности Wnt-сигнального пути уменьшает остеобластогенез. Старение эндокринной системы, снижение уровней гормона роста и витамина D, вторичный гиперпаратиреоз и относительная гиперпродукция кортизола дополнительно усугубляют потерю костной массы. Факторами риска являются малоподвижность, недостаток кальция и витаминов, курение, алкоголь и повышенная склонность к падениям, что вместе увеличивает вероятность переломов [5–7].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Золедроновая кислота — азотсодержащий бисфосфонат третьего поколения с наиболее выраженной антирезорбтивной активностью среди препаратов своего класса. Она широко применяется в терапии остеопороза и остеопении, преимущественно у женщин в постменопаузе, а также у мужчин с высоким риском переломов и при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе.

Она обладает высокой аффинностью к гидроксиапатиту костной ткани и ингибирует фермент фarnезилпирофосфатсинтазу в остеокластах, что приводит к нарушению их функции и апоптозу и подавлению костной резорбции. При этом минерализация костей не страдает, что обеспечивает положительный баланс костного метаболизма и повышение минеральной плотности кости (МПК). Особенно выраженный эффект наблюдается в трабекулярных костях. Рост МПК сопровождается снижением риска переломов и повышением механической прочности костей [8].

Особое преимущество золедроновой кислоты заключается в возможности ее применения в виде короткой внутривенной инфузии один раз в год, что значительно повышает приверженность пациентов лечению по сравнению с ежедневным или еженедельным приемом таблетированных форм бисфосфонатов.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ ОСТЕОПОРОЗА

Постменопаузальный остеопороз

У женщин в постменопаузе золедроновая кислота широко используется не только при

лечении остеопороза, но также в качестве активной профилактики при остеопеническом синдроме [9–15].

Одним из первых исследований, оценивающих клиническую эффективность золедроновой кислоты, стало двойное плацебо-контролируемое исследование HORIZON-PFT. В нем участвовали более 7 000 женщин в возрасте от 65 до 89 лет с постменопаузальным остеопорозом и повышенным риском переломов. Пациенткам случайным образом назначали 15-минутное внутривенное введение золедроновой кислоты (5 мг) или плацебо на исходном уровне (день 0), через 12 и 24 мес. После 3-летнего наблюдения за пациентками однозначно была установлена эффективность препарата против переломов бедренной кости, позвоночника и невертебральных переломов. В группе лечения золедроновой кислотой риск переломов позвонков снизился на 70 %, риск переломов бедра — на 41 %, клинических переломов — на 33 %, внепозвоночных переломов — на 25 % [10].

Согласно проведенному крупному метаанализу Serrano A. и соавторов, посвященному изучению эффективности золедроновой кислоты у пациенток с остеопорозом в постменопаузе и охватившему 17 крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) с длительностью периода наблюдения не менее 1 года, в сравнении с плацебо показано достоверное снижение суммарного отношения рисков развития переломов бедренных костей на 38 % (отношение шансов (ОШ) 0,62; 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,46–0,82; $p = 0,001$), переломов позвонков — на 62 % (ОШ 0,38; 95 % ДИ: 0,22–0,67; $p < 0,001$) [11].

По результатам метаанализа Davis S. и соавторов, обобщившего результаты 46 РКИ, применение золедроновой кислоты при различных формах остеопороза в сравнении с плацебо ассоциировалось с выраженным терапевтическим эффектом в отношении снижения вероятности переломов позвоночника (ОШ 0,41; 95 % ДИ: 0,28–0,56), и процентной динамики изменения МПК в шейке бедра с приростом 3,2 % (95 % ДИ: 2,52–3,86) [12].

В метаанализе J. Zhou и соавторов с включением 36 РКИ преимущество золедроновой кислоты над плацебо при анализе риска переломов позвоночника по отношению шансов составило 0,34 (95 % ДИ: 0,26–0,44), значимо превышая этот показатель у других бисфосфонатов: 0,52 (95 % ДИ: 0,42–0,65) у алендроната; 0,64 (95 % ДИ 0,52–0,80) у ибандроната; 0,57 (95 % ДИ: 0,47–0,70) у ризедроната, что позволило авторам выделить золедроновую кислоту в качестве неоспоримого лидера данного

класса у пациентов с высокой вероятностью развития низкотравматических повреждений позвонков [13].

Другое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование HORIZON-RFT, в котором участвовало более 2 000 пациентов старше 50 лет после операции по поводу перелома бедра, показало, что в группе с ежегодной внутривенной инфузией золедроновой кислоты (в дозе 5 мг) через 1,9 года наблюдательного периода частота новых клинических переломов составила 8,6 % (в группе плацебо — 13,9 %). Это означает снижение риска на 35 % ($p = 0,001$). Частота возникновения новых клинических переломов позвонков составила соответственно 1,7 % и 3,8 % ($p = 0,02$), а частота возникновения новых невертебральных переломов составила соответственно 7,6 % и 10,7 % ($p = 0,03$). В анализе безопасности умерли 101 из 1 054 пациентов в группе золедроновой кислоты (9,6 %) и 141 из 1 057 пациентов в группе плацебо (13,3 %), что на 28 % меньше случаев смерти по любой причине в группе золедроновой кислоты ($p = 0,01$) [14].

В 2024 г. был опубликован метаанализ 13 исследований о применении бисфосфонатов у женщин с остеопенией в постменопаузальном периоде. В среднем исследуемые препараты бисфосфонатов по сравнению с плацебо увеличивали МПК поясничного отдела позвоночника на 5,54 % (95 % ДИ: 4,44–6,63; $I^2 = 93,65$ %), общую МПК бедра — на 4,53 % (95 % ДИ: 3,20–5,86; $I^2 = 96,32$ %), МПК шейки бедра — на 3,63 % (95 % ДИ: 1,50–5,75; $I^2 = 95,90$ %), МПК всего тела — на 3,25 % (95 % ДИ: 2,28–4,22, $I^2 = 87,87$ %), МПК проксимального отдела бедра — на 4,76 % (95 % ДИ: 3,43–6,08; $I^2 = 88,64$ %). Выявлено статистически значимое влияние бисфосфонатов на низкоэнергетические переломы (ОР 0,62; 95 % ДИ: 0,49–0,77), клинические переломы позвонков (ОР 0,51; 95 % ДИ: 0,38–0,69), а также на рентгенологически подтвержденные переломы позвонков (ОР 0,63; 95 % ДИ: 0,40–0,98). Полученные результаты позволяют заключить, что бисфосфонаты (алендронат, золедроновая кислота, ибандронат, ризедронат) обладают положительным терапевтическим эффектом и их назначение оправдано у женщин в постменопаузе с остеопенией для профилактики остеопороза и увеличения МПК. Золедроновая кислота существенно снижает риски возникновения клинических вертебральных переломов, а также переломов в целом по сравнению с плацебо [15].

Остеопороз у мужчин

Остеопороз у мужчин — явление менее распространенное, однако по его причине

происходит 20 % всех переломов позвонков и 30 % переломов шейки бедра. Согласно клиническим рекомендациям по лечению остеопороза у мужчин, препаратами выбора являются бисфосфонаты, в частности препараты алендроната, ризедроната и золедроновой кислоты [16]. По результатам метаанализа J. Zhou и соавторов, включившего 10 РКИ, содержащих данные о лечении остеопоротических переломов у мужчин, применение золедроновой кислоты ассоциировалось с наиболее выраженным по сравнению с другими представителями данного класса препаратов снижением риска развития переломов позвоночника (ОШ 0,32; 95 % ДИ: 0,15–0,69) [17].

Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз

По результатам исследования N. Watts и соавторов с участием 833 пациентов с остеопоротическими изменениями на фоне приема гормональной терапии, применение золедроновой кислоты в группе лечения характеризовалось практически двукратным преимуществом в отношении увеличения МПК в позвонках по сравнению с ризедронатом (4,6 % против 2,71 % соответственно), а в группе профилактики — практически четырехкратным (2,6 % против 0,64 % соответственно) [18].

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ

Исследование HORIZON-PFT оценивало долгосрочное влияние ежегодного приема золедроновой кислоты в дозе 5 мг у женщин в постменопаузе с остеопорозом. Всего участвовали 1 233 женщины, получавшие лечение 3 года, которые были рандомизированы на две группы: плацебо ($n = 617$) и продолжение лечения на 3 года ($n = 616$). Основной конечной точкой была МПК шейки бедренной кости; вторичными — переломы, МПК в других областях, маркеры костного метаболизма и безопасность. МПК шейки бедренной кости снизилась в группе 3-летнего лечения с плацебо на 1,04 % по сравнению с 6-летним лечением ($p < 0,0009$), оставаясь выше исходных значений. В поясничном отделе позвоночника МПК была на 2,03 % выше в группе 6-летнего применения ($p = 0,002$). Риск морфометрических переломов позвонков был выше у женщин, перешедших на плацебо после 3 лет лечения, по сравнению с 6-летним приемом (6,2 % против 3,0 %, ОШ 0,51; $p = 0,035$). Значимых различий по всем клиническим, невертебральным и клиническим переломам позвонков не выявлено. Таким образом, непрерывный ежегодный прием золедроновой кислоты до 6 лет может

быть полезен женщинам с высоким риском переломов, особенно позвонков [19].

В этом же исследовании оценивалась 9-летняя терапия. Существенных различий в МПК, маркерах костного метаболизма и частоте переломов не выявлено. Продление терапии до 9 лет не давало дополнительных преимуществ, хотя размер выборки был меньше (190 женщин) из-за потери наблюдения. В связи с этим оптимальная продолжительность терапии обсуждается и в клинической практике нередко применяются так называемые лекарственные каникулы после 5–6 лет лечения у пациентов с низким риском переломов [19].

В 2019 г. был зарегистрирован отечественный генерический препарат (ГП) золедроновой кислоты Остеостатикс® (рег. удостоверение ЛП-005585 от 13.06.2019), который по составу идентичен оригинальному препарату и выпускается в форме готового раствора, содержащего эквивалент 5 мг безводной золедроновой кислоты в 100 мл воды для инъекций. С 2020 г. в рамках импортозамещения этот препарат стал внедряться в клиническую практику. Поддержка производства дженериков и их использования в клинической практике — одна из стратегических целей Всемирной организации здравоохранения для обеспечения широкого доступа населения, особенно лиц пожилого и старческого возраста, к медицинской помощи. При этом ГП золедроновой кислоты Остеостатикс® соответствует тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, которые предъявляются к оригинальному препарату. Применение дженерика золедроновой кислоты в гериатрической практике позволяет сделать терапию остеопороза экономически более доступной без значимого ущерба для оказания качественной медицинской помощи.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Бисфосфонаты обычно хорошо переносятся. Однако при их применении возможны острофазовые реакции, поражения ЖКТ и редкие осложнения (остеонекроз челюсти, атипичные переломы).

Острофазовые инфузионные реакции. Внутривенное введение бисфосфонатов может сопровождаться инфузионной/острой реакцией, характеризующейся гриппоподобными симптомами, лихорадкой, миалгиями, артралгиями и головными болями в течение 1–3 дней после введения. Симптомы обычно поддаются лечению ацетаминофеном или НПВП и проходят в течение нескольких дней. Риск развития острой реакции наиболее высок при первой

инфузии внутривенного бисфосфоната (от 10 % до 30 %) и значительно снижается при дальнейшем введении (менее 7 %). Эта инфузионная/острая реакция обычно носит легкий характер, проходит самостоятельно и не требует прекращения терапии внутривенным бисфосфонатом [20].

Гипокальциемия. Транзиторная гипокальциемия — распространенное побочное явление, вызванное приемом бисфосфонатов, и ее частота может достигать 18 %. Чаще всего она происходит у пациентов с нелеченным дефицитом витамина D, не диагностированной ранее гипокальциемией, недостаточным потреблением кальция и гипопаратиреозом. Дефицит кальция и витамина D требует коррекции перед началом применения всех бисфосфонатов, особенно внутривенных [21].

Артралгии и миалгии. Боль в костях, суставах и мышцах может возникать вторично вследствие приема бисфосфонатов. Симптомы встречаются редко, с частотой менее 5 %. Обычно они слабо выражены, хотя сообщалось о случаях сильной боли. Мышечно-скелетная боль может возникнуть в течение нескольких дней или двух лет после начала приема бисфосфонатов и не всегда полностью проходит после их отмены [21].

ЖКТ-осложнения характерны для пероральных форм: тошнота, эзофагит, язвообразование. При внутривенном введении риск минимален [22].

Фибрилляция предсердий в исследовании HORIZON-PFT зафиксирована у 1,3 % пациентов (против 0,5 % в плацебо-группе) [19]. В последующих метаанализах связь носит противоречивый характер. В одном из последних установлено, что использование бисфосфонатов не влияет на общую частоту сердечно-сосудистых событий, риск фибрилляции предсердий, инсульта и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. При отдельном анализе риска фибрилляции предсердий для парентерального введения и перорального применения было выявлено статистически незначительное увеличение риска при использовании золедроновой кислоты, однако это не касалось таблетированных бисфосфонатов [23].

Нефротоксичность. Риск токсического влияния на функцию почек при лечении золедроновой кислотой минимален при соблюдении рекомендаций. Перед назначением препаратов и в процессе лечения необходим мониторинг функции почек, особенно у людей старше 80 лет. Назначение бисфосфонатов противопоказано при клиренсе креатинина <35 мл/мин [24].

Побочные эффекты со стороны глаз. Редкие побочные эффекты со стороны глаз,

включая увеит, конъюнктивит и склерит, были зарегистрированы при применении всех бисфосфонатов. Частота возникновения невелика (менее 1 %) [21].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Остеонекроз челюсти. Остеонекроз челюсти, в настоящее время обозначаемый термином «медикаментозный остеонекроз челюсти» (МОНЧ), является редким, но клинически значимым осложнением длительной антирезорбтивной терапии, прежде всего бисфосфонатами, а также деносумабом и ингибиторами ангиогенеза (бевацизумабом) [25]. Заболевание чаще всего развивается после инвазивных стоматологических вмешательств и при применении высоких доз препаратов, используемых в онкологической практике, реже — у пациентов с остеопорозом, получающих стандартные дозы бисфосфонатов [26]. Клинически МОНЧ характеризуется дефектом слизистой оболочки полости рта с обнажением некротизированной костной ткани, что сопровождается болью, воспалением мягких тканей и нарушением зубного ряда. Наиболее частая локализация поражения — нижняя челюсть, где процессы ремоделирования и нагрузка на кость выражены сильнее, чем в других отделах скелета [27].

Патогенез МОНЧ многофакторный и до конца не изучен. Основными механизмами считаются подавление костного обмена и ангиогенеза, накопление токсичных концентраций бисфосфонатов в костях челюсти, замедление репаративных процессов, а также повреждение барьерной функции слизистой оболочки с последующей бактериальной инвазией. Дополнительными провоцирующими факторами служат возраст, пол, курение, хронические сопутствующие заболевания (сахарный диабет, болезни почек, ревматоидный артрит), прием глюкокортикоидов и иммуномодулирующих препаратов [28]. Особая роль принадлежит стоматологическим вмешательствам и локальным воспалительным процессам в полости рта [29]. В ряде исследований показана связь МОНЧ с определенными генетическими полиморфизмами, однако их прогностическая значимость остается неясной [26].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о крайне низкой частоте МОНЧ у пациентов с остеопорозом: от 0,01 до 0,21 % (1–21 случай на 10 000 пациентов), тогда как у онкологических больных, получающих высокие дозы бисфосфонатов, заболеваемость может достигать 1–10 %. При пероральном приеме риск не превышает 0,05 % (<5 на 10 000),

при внутривенном введении — около 0,02 % (≤ 2 на 10 000). Заболеваемость увеличивается при длительном лечении (более 4 лет), хотя убедительных доказательств достоверного повышения риска пока не получено. В последние годы наблюдается тенденция к снижению числа новых случаев, что связывают с усилением клинической настороженности врачей и ограничением стоматологических процедур у пациентов, получающих антирезорбтивную терапию [30, 31].

Таким образом, МОНЧ следует рассматривать как редкое осложнение терапии бисфосфонатами и другими антирезорбтивными средствами, возникающее преимущественно у пациентов, получающих высокие дозы препаратов в онкологической практике. У лиц с остеопорозом риск развития МОНЧ минимален, однако при длительном применении бисфосфонатов он может возрастать, особенно при наличии стоматологических и системных факторов риска. Учитывая низкую абсолютную частоту МОНЧ в сочетании с клинической эффективностью бисфосфонатов в профилактике остеопоротических переломов, использование данных препаратов остается оправданным. При этом необходим тщательный мониторинг состояния полости рта, профилактика стоматологических заболеваний и осторожность при проведении инвазивных стоматологических вмешательств.

Атипичные переломы бедренной кости.

Атипичные переломы бедра (АПБ) представляют собой редкое, но клинически значимое осложнение антиостеопоротической терапии бисфосфонатами. Первые сообщения о подобных случаях появились в 2005 г., что привело к формированию рабочей группы Американского общества по исследованию костей и минералов (ASBMR), которая в 2010 г. предложила определение и диагностические критерии данного состояния, а в 2013 г. их уточнила. АПБ локализуется в области между дистальным краем малого вертела и надмыщелковым выступом бедренной кости и диагностируются при наличии не менее четырех основных признаков: минимальная травма или спонтанное возникновение перелома, поперечное или косое направление линии перелома, отсутствие множественных мелких отломков и локализованное утолщение латеральной кортикальной кости [32].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что абсолютная частота АПБ невелика и составляет от 2,3 до 130 случаев на 100 000 пациенто-лет, однако риск возрастает пропорционально продолжительности терапии бисфосфонатами, особенно при ее длительности более 8 лет. При этом после прекращения лечения наблюдается

существенное снижение частоты возникновения переломов: через 3–15 мес. риск снижается почти наполовину, а в течение 4 лет может уменьшиться более чем на 70 %. Несмотря на высокий относительный риск АПБ (от 2,1 до 128 случаев на 100 000 человеко-лет) у длительно получающих бисфосфонаты пациентов, абсолютный риск остается низким (от 3,2 до 50 случаев на 100 000 человеко-лет) у тех, кто принимал бисфосфонаты менее 5 лет, и возрастает (до ~113 на 100 000 человеко-лет) у тех, кто продолжал принимать бисфосфонаты более 5 лет. Результаты анализа «риск-польза» также подтверждают целесообразность продолжения терапии бисфосфонатами. Проведенный анализ продемонстрировал, что после трех лет лечения частота АПБ составила 1,74 случая на 10 000 пациенто-лет. В то же время на эту же когорту было предотвращено 58,90 случая переломов бедра на 10 000 человеко-лет. Соотношение пользы и риска, таким образом, существенно смещено в пользу продолжения лечения [32, 33].

Механизм развития АПБ до конца не изучен. Наиболее распространенной является гипотеза о чрезмерном подавлении костного ремоделирования, приводящем к накоплению микрповреждений, избыточной минерализации костной ткани и изменению структуры коллагена, что снижает способность кости противостоять механическим нагрузкам [32]. Дополнительными факторами риска служат этническая принадлежность, антропометрические характеристики, возраст 65–74 лет, длительный прием глюкокортикоидов, дефицит витамина D, а также анатомические особенности бедренной кости [33]. В отдельных исследованиях отмечена зависимость частоты АПБ от конкретного препарата, в частности более высокий риск на фоне применения алендроната по сравнению с ризедронатом [34]. Важным направлением исследований является также изучение генетической предрасположенности: выявлены мутации в ряде генов (GGPS1, CYP1A1, FN1 и др.), которые могут увеличивать индивидуальную восприимчивость к развитию АПБ, при этом предполагается полигенный характер риска [35, 36].

Таким образом, АПБ следует рассматривать как редкое осложнение терапии бисфосфонатами, вероятность которого повышается с увеличением длительности лечения, однако существенно снижается после его отмены. Несмотря на потенциальную опасность этих переломов, их низкая абсолютная частота в совокупности с выраженным профилактическим эффектом бисфосфонатов в отношении остеопоротических переломов определяет необходимость

продолжения их применения при условии индивидуальной оценки риска, мониторинга состояния костной ткани и рационального планирования длительности терапии, включая использование «лекарственных каникул» у пациентов с высоким риском переломов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Золедроновая кислота занимает ведущие позиции в терапии остеопороза у пожилых пациентов благодаря высокой эффективности и удобству применения. Ее ежегодное введение достоверно снижает риск переломов различных локализаций, повышает минеральную плотность костной ткани, способствует улучшению качества жизни и снижению смертности. Применение ГП золедроновой кислоты Остеостатикс® в гериатрической практике позволяет повысить доступность медицинской помощи пациентам с остеопорозом и не только сохранить качество жизни, но и продлить независимость и функциональную активность пожилого пациента.

Высокая доказанная эффективность в профилактике и лечении остеопороза, а также удобный режим дозирования (однократная инъекция в 12 мес.) способствовали значимому повышению комплаентности пациентов и определили золедроновую кислоту в качестве лидера при выборе антиостеопоротической терапии в различных клинических ситуациях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding Sources: This study had no external funding sources.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Conflict of Interests. The author declares no conflicts of interest.

ORCID АВТОРА:

Дудинская Е. Н. / Dudinskaya E. N. — 0000-0001-7891-6850

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993 ; 94 (6) : 646–650. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-e.
2. Qaseem A., et al. Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent fractures in adults: a living clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2023 ; 176 (2) : 224–238. doi: 10.7326/M22-1034.

3. Белая Ж. Е., Белова К. Ю., Бирюкова Е. В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24, № 2. — С. 4–47. [Belaya Zh. E., Belova K. Yu., Biryukova E. V., et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021 ; 24 (2) : 4–47. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo12930.
4. Camacho P. M., et al. American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis–2020 update. *Endocrine Practice.* 2020 ; 26 (Suppl 1) : 1–46.
5. Office of the Surgeon General (US). Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. [Electronic resource]. Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US); 2004. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45513/>.
6. Raisz L. G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005 ; 115 (12) : 3318–3325. doi: 10.1172/JCI27071.
7. Rosen C. J. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA) : MDText.com, Inc. ; 020.
8. Rogers M. J., Mönkkönen J., Munoz M. A. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone.* 2020 ; 139 : 115493. doi: 10.1016/j.bone.2020.115493.
9. Reid I. R., Horne A. M., Mihov B., et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med.* 2018 ; 379 (25) : 2407–2416. doi: 10.1056/NEJMoa1808082.
10. Black D. M., Delmas P. D., Eastell R., et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 ; 356 (18) : 1809–1822. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
11. Serrano A. J., Begoña L., Anitua E., et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol.* 2013 ; 29 (12) : 1005–1014. doi: 10.3109/09513590.2013.813468.
12. Davis S., Martyn-St. James M., Sanderson J., et al. A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess.* 2016 ; 20 (78) : 1–406. doi: 10.3310/hta20780.
13. Zhou J., Ma X., Wang T., Zhai S. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. *Osteoporos Int.* 2016 ; 27 (11) : 3289–3300. doi: 10.1007/s00198-016-3654-z.
14. Lyles K. W., Colón-Emeric C. S., Magaziner J. S., et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007 ; 357 (18) : 1799–1809. doi: 10.1056/NEJMoa074941.
15. Юренева С. В., Аверкова В. Г. Применение бисфосфонатов для профилактики остеопоротических переломов у женщин с остеопенией в постменопаузе: систематический обзор и метаанализ. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27, № 1. — С. 21–34. [Yureneva S. V., Averkova V. G. Bisphosphonates for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women with osteopenia: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2024 ; 27 (1) : 21–34. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo13150.
16. Watts N. B., Adler R. A., Bilezikian J. P., et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 ; 97 (6) : 1802–1822. doi: 10.1210/jc.2011-3045.
17. Zhou J., Wang T., Zhao X., et al. Comparative Efficacy of Bisphosphonates to Prevent Fracture in Men

- with Osteoporosis: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. *Rheumatol Ther.* 2016 ; 3 (1) : 117–128. doi: 10.1007/s40744-016-0030-6.
18. 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 (9671) : 1253–1263. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6.
19. Black D. M., Reid I. R., 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) : 243–254. doi: 10.1002/jbmr.1494.
20. McClung M., Harris S. T., Miller P. D., et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med.* 2013 ; 126 (1) : 13–20. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.023.
21. Ganesan K., Goyal A., Roane D. Bisphosphonate. [Updated 2023 Jul 3]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020.
22. Sharma A., Einstein A. J., Vallakati A., et al. Risk of atrial fibrillation with use of oral and intravenous bisphosphonates. *Am J Cardiol.* 2014 ; 113 (11) : 1815–1821. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.03.008.
23. Лесняк О. М., Баранова И. А., Беляя Ж. Е. Остеопороз: руководство для врачей / под ред. О. М. Лесняк. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 752 с. [Lesnyak O. M., Baranova I. A., Belaya Zh. E. *Osteoporosis: A guide for physicians* (Ed. by O. M. Lesnyak). (2nd ed., rev. and exp.). GEOTAR-Media. 2023. (In Russ.) ISBN: 978-5-9704-7145-6.
24. Greuter S., Schmid F., Ruhstaller T., Thuerlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol.* 2008 ; 19 (12) : 2091–2092. doi: 10.1093/annonc/mdn653.
25. Anastasilakis A. D., Pepe J., Napoli N., et al. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 ; 107 (5) : 1441–1460. doi: 10.1210/clinem/dgab888.
26. Nicolatou-Galitis O., Kouri M., Papadopoulou E., et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2019 ; 27 (2) : 383–394. doi: 10.1007/s00520-018-4501-x.
27. Ruggiero S. L., Dodson T. B., Aghaloo T., et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022 ; 80 (5) : 920–943. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008.
28. Campisi G., Mauceri R., Bedogni A., Fusco V. Re: AAOMS Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022 ; 80 (11) : 1723–1724. doi: 10.1016/j.joms.2022.07.149.
29. Khan A. A., Morrison A., Kendler D. L., et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017 ; 20 (1) : 8–24. doi: 10.1016/j.jocd.2016.09.005.
30. Khosla S., Burr D., Cauley J., et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007 ; 22 (10) : 1479–1491. doi: 10.1359/jbmr.0707onj.
31. Shane E., Burr D., Abrahamsen B., et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014 ; 29 (1) : 1–23. doi: 10.1002/jbmr.1998.
32. Black D. M., Geiger E. J., Eastell R., et al. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2020 ; 383 (8) : 743–753. doi: 10.1056/NEJMoa1916525.
33. Schilcher J., Koeppen V., Aspenberg P., Michaëlsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *N Engl J Med.* 2014 ; 371 (10) : 974–976. doi: 10.1056/NEJMc1403799.
34. Roca-Ayats N., Balcells S., Garcia-Giralt N., et al. GGPS1 Mutation and Atypical Femoral Fractures with Bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2017 ; 376 (18) : 1794–1795. doi: 10.1056/NEJMc1612804.
35. Pérez-Núñez I., Pérez-Castrillón J. L., Zarrabeitia M. T., et al. Exon array analysis reveals genetic heterogeneity in atypical femoral fractures. A pilot study. *Mol Cell Biochem.* 2015 ; 409 (1–2) : 45–50. doi: 10.1007/s11010-015-2510-3.