

Применение генерического препарата золедроновой кислоты для лечения остеопороза: фокус на переносимость и безопасность

Торопцова Н.В., Ефремова А.О., Короткова Т.А., Добровольская О.В., Феклистов А.Ю.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования – оценка безопасности и переносимости нового генерического препарата золедроновой кислоты (Остеостатикс) у больных с остеопорозом (ОП).

Пациенты и методы. В клиническое наблюдения включено 30 женщин в постменопаузе в возрасте 45 лет и старше (средний возраст 64 ± 8 лет). Для определения безопасности препарата золедроновой кислоты всем пациенткам выполняли биохимический анализ крови, для оценки переносимости фиксировали нежелательные реакции (НР), связанные с введением препарата. Переломы, которые могли произойти во время наблюдения, также должны были регистрироваться как НР.

Результаты и обсуждение. О НР сообщили 15 (50,0%) пациенток. У 13 (43,3%) из них отмечался гриппоподобный синдром (ГПС), в том числе у 12 с повышением температуры тела в среднем до $38,4 [38,0; 38,6]$ °С, у 1 (7,7%) – с болью в животе и тошнотой, по 5 (38,5%) женщин отметили миалгии и/или артралгии, а 2 (15,4%) – покраснение и резь в глазах. У пациенток, не получавших ранее терапию бисфосфонатами (БФ), НР зарегистрированы в 62,5% наблюдений, а у уже получавших такое лечение, – в 15,4%. В большинстве случаев НР возникали в первые 48 ч, а их продолжительность составляла в среднем 2 дня.

Заключение. Частота НР находилась на уровне 50,0%, что не превышало таковую при использовании оригинальной золедроновой кислоты в реальной клинической практике. Большинство НР возникли у «наивных» пациенток, развились в первые 2 сут после введения препарата, а разрешились в среднем в течение последующих 2 дней.

Ключевые слова: остеопороз; бисфосфонаты; золедроновая кислота; острофазовые реакции.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; torop@irramn.ru

Для ссылки: Торопцова НВ, Ефремова АО, Короткова ТА и др. Применение генерического препарата золедроновой кислоты для лечения остеопороза: фокус на переносимость и безопасность. Современная ревматология. 2021;15(5):62–67. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-62-67

Generic zoledronic acid for osteoporosis: focus on tolerability and safety

Toroptsova N. V., Efremova A. O., Korotkova T. A., Dobrovolskaya O. V., Feklistov A. Yu.
V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Objective: assessment of safety and tolerability of a new generic drug of zoledronic acid (Osteostatics) in patients with osteoporosis (OP).

Patients and methods. Clinical observation included 30 postmenopausal women aged 45 years and older (mean age 64 ± 8 years). To determine the safety of the drug of zoledronic acid, all patients underwent biochemical blood test; to assess the tolerability, adverse effects (AE) associated with the administration of the drug were recorded. Fractures that may have occurred during follow-up were also required to be recorded as AE.

Results and discussion. AE was reported by 15 (50.0%) patients. In 13 (43.3%) of them flu-like syndrome (FLS) was noted, including 12 with an increase in body temperature on average to $38.4 [38.0; 38.6]$ °C, in 1 (7.7%) – with abdominal pain and nausea, 5 (38.5%) women noted myalgia and/or arthralgia, and 2 (15.4%) – redness and pain in the eyes. In patients who had not previously received bisphosphonate (BP) therapy, AEs were recorded in 62.5% of cases, and in those who had already received such treatment in 15.4%. In most cases, AEs occurred in the first 48 hours, and their duration averaged 2 days.

Conclusion. The incidence of AE was 50.0%, which did not exceed that when using the original zoledronic acid in real clinical practice. The majority of AEs occurred in “naive” patients, developed in the first 2 days after drug administration, and resolved on average within the next 2 days.

Key words: osteoporosis; bisphosphonates; zoledronic acid; acute phase reactions.

Contact: Natalia Vladimirovna Toroptsova; torop@irramn.ru

For reference: Toroptsova NV, Efremova AO, Korotkova TA, et al. Generic zoledronic acid for osteoporosis: focus on tolerability and safety. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):62–67. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-62-67

Бисфосфонаты (БФ) в течение нескольких десятилетий остаются препаратами первого выбора для лечения остеопороза (ОП) [1]. Одним из наиболее активных БФ является золедроновая кислота, которая в дозе 5 мг зарегистрирована для лечения постменопаузного ОП, ОП у мужчин и ОП на фоне приема глюкокортикоидов (ГК). Введение золедроновой кислоты с учетом возраста, анамнеза, наличия переломов и сопутствующих заболеваний рекомендуется минимум в течение 3 лет, однако при тяжелом ОП, обусловленном отсутствием желаемого прироста минеральной плотности кости (МПК) или развитием на фоне лечения низкоэнергетического перелома, терапия может быть продлена до 6 лет. Кроме того, БФ, в частности золедроновую кислоту, можно использовать для поддержания эффекта, полученного при применении терипаратида, или для профилактики переломов позвонков после прекращения терапии деносумабом [1].

Длительность использования и стоимость препаратов для лечения хронических заболеваний, в том числе ОП, оказывают влияние на уровень расходов как со стороны государства и страховых медицинских компаний (при наличии льгот на лекарственное обеспечение у граждан), так и самого пациента. Ранее нами было показано, что даже среди больных, которые перенесли перелом вследствие минимальной травмы, 26% отказов от лечения ОП были связаны со стоимостью терапии [2]. По данным отечественного многоцентрового исследования, включившего 848 пациентов, приверженность назначенному лечению была низкой и колебалась в пределах 50% в течение первого года. Одной из основных причин этого названа высокая стоимость препаратов [3].

В государственной программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. («Фарма 2020») планировалось как минимум 70% импортных препаратов заместить отечественными. Однако все этапы создания новых препаратов – от научно-исследовательской работы до вывода оригинального лекарственного средства на фармацевтический рынок – требуют больших финансовых вложений. Поэтому наиболее экономически обоснованным является выпуск генерических препаратов (ГП), которые должны соответствовать тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, что и оригинальные лекарственные средства. ГП применяются во всем мире: в США их доля составляет 12%, в Японии – 30%, в Германии – 35%, во Франции – 50%, в Великобритании – 55% [4].

В 2019 г. был зарегистрирован отечественный ГП золедроновой кислоты Остеостатикс® (рег. удостоверение ЛП-005585 от 13.06.2019), который по составу идентичен оригинальному препарату Акласта® 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.

Цель работы – оценка безопасности и переносимости нового ГП золедроновой кислоты Остеостатикс® у больных с ОП.

Пациенты и методы. В исследование включено 30 женщин в постменопаузе в возрасте 45 лет и старше (средний возраст $64,0 \pm 8,0$ лет). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в клиническом наблюдении,

которое было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

Критериями включения были: показатели МПК поясничного отдела позвоночника и/или проксимального отдела бедра $\leq -2,5$ стандартных отклонения (СО) по Т-критерию, а для лиц, получающих лечение глюкокортикоидами (ГК), – $\leq -1,5$ СО.

Критерии исключения: наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы, влияющих на МПК (хронический гепатит и цирроз печени, синдром мальабсорбции, первичный гиперпаратиреоз и гипопаратиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет 1-го типа); уровень кальция в крови менее нижней границы лабораторной нормы и клиренс креатинина < 35 мл/мин; прием пероральных БФ в течение года, а парентеральных – в течение 2 лет до включения в исследование.

Внутривенное введение Остеостатикса® проводилось в процедурном кабинете НИИР им. В.А. Насоновой. Всем женщинам дополнительно рекомендовался прием препаратов кальция (500–1000 мг/сут) и витамина D (800–2000 МЕ/сут) в зависимости от потребления кальция с пищей и уровня витамина D в крови.

Для оценки безопасности препарата всем участникам исследования выполняли биохимический анализ крови: определяли уровень общего кальция, фосфора, щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина; рассчитывали клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта в динамике (до введения препарата, через 9–11 дней и через 3 мес). Для изучения переносимости фиксировали нежелательные реакции (НР), связанные с введением препарата. Обязательным условием была регистрация переломов, которые могли произойти во время наблюдения.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica for Windows 8.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Для сравнения средних величин в динамике использовали t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Характеристика пациенток, включенных в клиническое наблюдение, представлена в табл. 1. У 16 (53,3%) женщин ОП был диагностирован впервые, остальные уже имели диагноз ОП, из них 93% ранее получали БФ. Низкоэнергетические переломы в анамнезе отмечались у 15 (50,0%) больных, в том числе у 3 (10%) зарегистрированы переломы как позвонков, так и периферических костей. Жалобы на боль в спине предъявляли 23 (76,7%) женщины, у 9 (30%) из них боль локализовалась как в грудном, так и поясничном отделах позвоночника. Дефицит и недостаточность витамина D при включении в исследование выявлены у 11 (36,7%) пациенток, а потребление кальция с продуктами питания < 600 мг/сут – у 10 (33,3%). Дополнительно кальций и/или витамин D в дозе 400–2500 МЕ/сут в виде фармакологических добавок принимали 24 (80%) женщины.

После введения золедроновой кислоты 15 (50,0%) пациенток сообщили о НР (табл. 2). У 13 (86,6%) из них отмечался гриппоподобный синдром (ГПС), который практически у всех больных (92,3%) сопровождался повыше-

Таблица 1. Характеристика пациенток при включении в клиническое наблюдение
Table 1. Patient characteristics at inclusion in clinical observation

Параметр	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	64,0 \pm 8,0
Возраст наступления менопаузы, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	47 [45; 52]
Продолжительность постменопаузы, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	16 [13; 21]
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$	26,0 \pm 5,0
Количество сопутствующих заболеваний, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]
Количество пациенток с впервые установленным диагнозом ОП, n (%)	16 (53,3)
Количество пациенток с ОП, ранее получавших БФ, n (%), в том числе:	13 (43,3)
пероральные	6 (20,0)
парентеральные	7 (23,3)
МПК L ₁₋₄ , г/см ² , $M \pm \sigma$	0,878 \pm 0,115
Т-критерий L ₁₋₄ , CO, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-2,7 [-2,9; -2,5]
МПК шейки бедра, г/см ² , $M \pm \sigma$	0,730 \pm 0,087
Т-критерий шейки бедра, CO, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-2,6 [-2,8; -1,6]
МПК проксимального отдела бедра в целом, г/см ² , $M \pm \sigma$	0,792 \pm 0,096
Т-критерий проксимального отдела бедра в целом, CO, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-1,9 [-2,4; -1,2]
Переломы, n (%), в том числе:	15 (50,0)
позвонок	9 (30,0)
периферические	9 (30,0)
Боль в спине, n (%), в том числе:	23 (76,7)
грудной отдел	10 (33,3)
поясничный отдел	23 (76,7)
Интенсивность боли по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$:	
грудной отдел	33,3 \pm 24,4
поясничный отдел	41,3 \pm 16,6
Показатель FRAX®, %, Ме [25-й; 75-й перцентили]:	
МПК (-)	13 [9; 22]
МПК (+)	15 [12; 23]
Показатель FRAX®, n (%):	
низкий	19 (63,3)
высокий	11 (36,7)
Потребление кальция с продуктами, мг, $M \pm \sigma$	662 \pm 223
25(ОН)D, нг/мл, $M \pm \sigma$	40,0 \pm 17,0
Количество пациенток с недостаточностью 25(ОН)D, n (%)	8 (26,7)
Количество пациенток с дефицитом 25(ОН)D, n (%)	3 (10)
Паратгормон, пг/мл, $M \pm \sigma$	40,0 \pm 13,0
Примечание. ИМТ – индекс массы тела; МПК (-) – показатель рассчитан без включения МПК шейки бедра, МПК (+) – с включением МПК шейки бедра.	

нием температуры тела в среднем до 38,4 [38,0; 38,6] °С, у 7,7% – болью в животе и тошнотой, с одинаковой частотой (38,5%) – миалгией и артралгией, а у 15,4% – покраснением и резью в глазах. В большинстве случаев (62,5%) ГПС регистрировался у пациенток, ранее не получавших

терапию БФ, тогда как у уже получавших такое лечение он выявлялся в 15,4% ($p < 0,05$). Еще у 1 больной через 3 дня после введения Остеостатикса® появились отеки голени, которые исчезли через 6 дней. Уровень креатинина и клиренс креатинина были в пределах нормы (57,0 мкмоль/л и

Таблица 2. Частота НР у пациенток после введения Остеостатикса®
Table 2. The incidence of AE in patients after the administration of Osteostatic®

Показатель	Частота НР, n (%)
Любые НР	15 (50,0)
ГПС, в том числе:	13 (86,6)
повышение температуры тела	12 (92,3)
миалгии	5 (38,5)
артралгии	5 (38,5)
покраснение и резь в глазах	2 (15,4)
боль в животе, тошнота	1 (7,7)
Отеки голеней	1 (6,7)
Боль в спине	1 (6,7)

104,0 мл/мин соответственно) и практически не отличались от таковых при включении в наблюдение (58,4 мкмоль/л и 102 мл/мин соответственно). Также у 1 пациентки, имевшей множественные переломы позвонков в анамнезе, отмечалось усиление боли в грудном отделе позвоночника, которая уменьшилась на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). У 12 пациенток врач расценил связь НР с золедроновой кислотой как определенную, а у 3 — как вероятную или возможную. Наиболее часто НР развивались в течение первых 48 ч после введения препарата и продолжались в среднем 2,0 [2,0; 3,5] дня (табл. 3). Для купирования ГПС 11 (84,6%) больных принимали НПВП или парацетамол (в среднем 3 [1; 3] таблетки).

Через 9–11 дней выполняли повторный биохимический анализ крови. Средний уровень кальция в сыворотке крови у всех пациенток статистически значимо снизился и лишь у 1 больной выявлена незначительная гипокальциемия (2,02 ммоль/л при нижней границе нормы 2,1 ммоль/л) без клинических проявлений. Также определялось снижение содержания фосфора в сыворотке крови ($p < 0,05$), при этом у 3 женщин — до $< 0,8$ ммоль/л (0,73–0,78 ммоль/л). У 2 из них после введения золедроновой кислоты отмечалась НР в виде повышения температуры тела, которая купировалась в течение 2 дней. Клинических проявлений гипофосфатемии не наблюдалось. Не выявлено существенного изменения уровней общей ЩФ, креатинина, клиренса креатинина, АЛТ и АСТ (табл. 4).

Таблица 4. Динамика биохимических показателей сыворотки крови на фоне лечения Остеостатиксом® ($M \pm \sigma$)
Table 4. Dynamics of blood serum biochemical parameters during treatment with Osteostatic® ($M \pm \sigma$)

Показатель	Исходно	Через 9–11 дней	Через 3 мес
Кальций общий, ммоль/л	2,37±0,10	2,29±0,12*	2,35±0,09
Фосфор, ммоль/л	1,20±0,16	1,08±0,18*	1,15±0,18
ЩФ, ед/л	85,2±35,1	82,4±25,4	65,8±18,6*
Креатинин, мкмоль/л	66,5±9,1	64,2±7,3	65,3±7,3
Клиренс креатинина, мл/мин	81,0±20,0	84,0±19,0	84,0±21,0
АЛТ	15,1±6,5	16,6±8,1	—
АСТ	18,9±5,2	18,6±5,9	—

* $p < 0,01$.

Таблица 3. Начало и продолжительность НР после введения Остеостатикса®
Table 3. Onset and duration of AE after Osteostatic® administration

Показатель	Количество пациенток, n (%)
Начало симптомов, ч:	
<24	6 (40,0)
24–48	6 (40,0)
>48	3 (20,0)
Продолжительность симптомов, дни:	
1	3 (20,0)
2	7 (46,7)
3–7	4 (26,7)
>7	1 (6,7)

При контрольном визите через 3 мес установлено, что уровень общего кальция в среднем повысился и не отличался от исходного ($p > 0,05$). Не отмечено ни одного случая гипо- или гиперкальциемии. Уровень фосфора у всех пациенток находился в пределах нормы и был сопоставим с показателем на момент визита включения. Определялось значимое снижение уровня ЩФ в сыворотке крови по сравнению с ее исходными значениями и контрольным исследованием через 9–11 дней после введения Остеостатикса®. Это может служить косвенным доказательством уменьшения костного обмена на фоне лечения, при этом оно было наиболее выражено у лиц, впервые начавших терапию золедроновой кислотой. Показатели креатинина и его клиренс за 3 мес наблюдения не изменились (см. табл. 4).

Исходно на боль в спине жаловались 23 (76,7%) участницы исследования, а через 3 мес — 19 (63,3%), при этом средняя интенсивность боли уменьшилась до $29,6 \pm 22,3$ мм в грудном отделе и до $29,8 \pm 24,8$ мм в поясничном отделе позвоночника ($p > 0,05$).

Обсуждение. Наблюдение женщин с ОП в течение 3 мес продемонстрировало более высокую частоту острофазовых реакций после введения ГП золедроновой кислоты, чем это сообщалось в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) оригинального препарата [5]. ГПС отмечался примерно у каждой 2-й пациентки (43,3% случаев) после инфузии Остеостатикса®, при этом значимо чаще он возникал у женщин, впервые начавших лечение БФ, тогда как у тех, кому ранее проводилось парентеральное вве-

дение золедроновой кислоты, он не регистрировался. В то же время развитие ГПС отмечено у 2 (33,3%) женщин, указавших на лечение пероральными БФ в анамнезе. В многолетних РКИ, в которых больные получали оригинальную золедроновую кислоту, частота ГПС снижалась после последующих введений препарата. Так, по данным D.M. Black и соавт. [5], она составила 31,6% после 1-й инфузии, 6,6% — после 2-й и 2,8% — после 3-й, поэтому неудивительно, что у лиц, получавших ранее лечение парентеральными БФ, после введения ГП Остеостатикс® ГПС не возник. Наиболее часто ГПС, связанный с инфузией оригинального препарата, характеризовался повышением температуры тела, что соответствует и нашим данным.

Следует помнить, что реакция острой фазы при введении аминокислот (амино-БФ), к которым относится золедроновая кислота, обусловлена увеличением количества лейкоцитов, уровня IgG, провоспалительных цитокинов, а также активацией и нарастанием числа $\gamma\delta$ -Т-клеток. Однако непрерывное или прерывистое введение аминокислот приводит к снижению уровня как $\gamma\delta$ -Т-клеток, так и маркеров воспаления, что сопровождается уменьшением выраженности острофазовых реакций при последующих введениях [6].

P. Sieber и соавт. [7] оценивали профиль безопасности оригинальной золедроновой кислоты в реальной клинической практике. Частота ГПС составила 54,3%, при этом на долю лихорадки приходилось 31,9% случаев, а на долю всех НР — 55,1%, что полностью согласуется с результатами нашего наблюдательного исследования.

По данным китайских авторов, частота лихорадки после введения золедроновой кислоты составила 28,65%, при этом у больных моложе 75 лет она возникала значительно чаще (30,29%), чем у более пожилых участников исследования (25,74%) [8].

A.W. Rorr и соавт. [9] также оценили развитие НР у женщин с ОП, которые впервые начали лечение внутривенно вводимыми БФ или уже получали их пероральные и парентеральные формы. ГПС после введения золедроновой кислоты был выявлен у 69,4% пациенток, которые ранее не применяли БФ, и у 34,3% женщин, имевших предшествующий опыт их использования. В нашем исследовании после введения Остеостатикса® ГПС развился только у 2 (15,4%) больных, ранее лечившихся пероральным или парентеральным БФ, причем во всех случаях это был алендронат. По частоте развития ГПС у пациенток, ранее не применявших БФ, наши данные совпадают с результатами, полученными A.W. Rorr и соавт. [9].

В нашем наблюдении миалгии и артралгии как проявления ГПС встречались с одинаковой частотой — в 38,5% случаев всех острофазовых реакций. Аналогичные данные представлены швейцарскими авторами, которые в открытом проспективном исследовании показали, что суммарная частота этих проявлений ГПС составила 70,9%. Также было

отмечено, что 22,4% больных жаловались на тошноту после введения золедроновой кислоты [9]. В настоящем наблюдении зафиксирован лишь 1 подобный случай (7,7% всех постдозовых реакций).

В исследовании, проведенном в Греции и включавшем 51 женщину с постменопаузальным ОП (сопоставимого с нашими больными возраста), острофазовые реакции после введения оригинальной золедроновой кислоты встречались у 54,9% пациенток [10]. Наиболее часто отмечались повышение температуры тела (54,9%), мышечно-скелетная боль (54,9%), артралгии (19,6%), тошнота/рвота (15,7%). Кроме того, у 2 участниц развились офтальмологические реакции и у 1 — отек коленного сустава. У 2 наших пациенток в 1-е сутки после введения ГП также возникли офтальмологические реакции (покраснение и резь в глазах), которые разрешились в течение 2 дней.

Еще в одном небольшом плацебо-контролируемом исследовании, в котором 24 женщины получали золедроновую кислоту, выявлены высокая частота мышечно-скелетной боли (87%) и лихорадки (66%), в то время как в группе плацебо их не зарегистрировано [11].

По данным K. Thompson и соавт. [12], после инфузии золедроновой кислоты ГПС различной степени выраженности возник у 55% больных.

В большинстве наблюдений НР развивались в первые 24–48 ч после введения Остеостатикса®, а средняя их длительность составляла 2,0 [2,0; 3,5] дня. В работах зарубежных авторов также сообщалось, что признаки острофазовых реакций появлялись в первые 2 дня после инфузии оригинальной золедроновой кислоты и в большинстве случаев разрешались в течение 3–7 дней [5, 7, 8, 10–12]. Для уменьшения выраженности ГПС больные использовали парацетамол или НПВП, длительность приема которых в среднем составляла 2 дня.

У наших пациенток через 9–11 дней после введения ГП произошло снижение уровня общего кальция и фосфора в крови без клинически значимых проявлений. Через 3 мес эти показатели у всех женщин были в пределах нормы и значимо не отличались от исходных. На снижение уровня кальция и фосфора после введения золедроновой кислоты указывают и другие авторы [5, 10].

В настоящем исследовании не зафиксировано значимого повышения уровня креатинина и снижения его клиренса. Через 3 мес отмечалось уменьшение концентрации общей ЩФ, что косвенно может свидетельствовать о снижении уровня костного обмена.

Заключение. Таким образом, по данным 3-месячного наблюдения, НР при применении нового ГП золедроновой кислоты (Остеостатикс®) встречались с такой же частотой, как и при использовании оригинального препарата в клинической практике. Большинство НР были реакциями острой фазы, которые разрешились в среднем в течение 2 дней.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Гребенникова ТА и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. Остеопороз и остеопатии. 2020;23(2):4–21. [Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa, Grebennikova TA, et al. Summary of the draft federal clinical guidelines for osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2020;23(2):4–21. (In Russ.).]
- Торопцова НВ, Добровольская ОВ, Никитинская ОА и др. Частота антиостеопорозных реакций. 2020;23(2):4–21. (In Russ.).

- ротической терапии у пациентов с остеопорозом, осложненным переломами. Остеопороз и остеопатии. 2010;1(прил.):114. [Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, et al. Frequency of anti-osteoporotic therapy in patients with osteoporosis complicated by fractures. *Osteoporoz i osteopatii*. 2010;1(suppl.):114. (In Russ.)].
3. Лесняк ОМ, Евстигнеева ЛП, Коваль АМ и др. Приверженность российских пациентов лечению остеопороза (национальный проект «Сила в постоянстве»). Фарматека. 2008;(3):73-6. [Lesnyak OM, Evstigneeva LP, Koval' AM, et al. Commitment of Russian patients to the treatment of osteoporosis (national project «Strength in constancy»). *Farmateka*. 2008;(3):73-6. (In Russ.)].
4. Белоусов ЮБ. Дженераки – мифы и реалии. Ремедиум. 2003;(7-8):4-9. [Belousov YuB. Generics-myths and realities. *Remedium*. 2003;(7-8):4-9. (In Russ.)].
5. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
6. Panagiotakou A, Yavropoulou M, Nasiri-Ansari N, et al. Extra-skeletal effects of bisphosphonates. *Metabolism*. 2020 Sep; 110:154264. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154264. Epub 2020 May 21.
7. Sieber P, Lardelli P, Kraenzlin CA et al. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice. *Clin Drug Investig*. 2013 Feb;33(2): 117-22. doi: 10.1007/s40261-012-0041-1.
8. Ding Y, Zeng JC, Yin F, Zhang CL, et al. Multicenter study on observation of acute-phase responses after infusion of zoledronic acid 5 mg in chinese women with postmenopausal Osteoporosis. *Orthop Surg*. 2017 Aug;9(3):284-9. doi: 10.1111/os.12338.
9. Popp AW, Senn R, Curkovic I, et al. Factors associated with acute-phase response of bisphosphonate-naïve or pretreated women with osteoporosis receiving an intravenous first dose of zoledronate or ibandronate. *Osteoporos Int*. 2017 Jun;28(6):1995-2002. doi: 10.1007/s00198-017-3992-5. Epub 2017 Mar 15.
10. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Acute phase response following intravenous zoledronate in postmenopausal women with low bone mass. *Bone*. 2012 May; 50(5):1130-4. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.006. Epub 2012 Feb 15.
11. Karga H, Giagourta I, Papaioannou G, et al. Transient changes in thyroid functions tests after zoledronic acid infusion. *Endocr J*. 2011;58(11):969-77. doi: 10.1507/endocrj.ej11-0039. Epub 2011 Sep 3.
12. Thompson K, Keech F, McLernon DJ, et al. Fluvastatin does not prevent the acute-phase response to intravenous zoledronic acid in post-menopausal women. *Bone*. 2011 Jul; 49(1):140-5. doi: 10.1016/j.bone.2010.10.177. Epub 2010 Oct 31.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.08.2021/25.09.2021/27.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Фарм-Синтез». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Pharm-Sintez. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Торопцова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>
Ефремова А.О. <https://orcid.org/0000-0002-8155-6101>
Короткова Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-0394-9249>
Добровольская О.В. <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>
Феклистов А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>