

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТМЕНЫ БИСФОСФОНАТОВ: ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНТИРЕЗОРПТИВНОЙ АКТИВНОСТИ, ПЕРЕЛОМЫ, ИЗМЕНЕНИЯ МПК И МАРКЕРОВ КОСТНОГО ОБМЕНА



© К.Ю. Белова^{1*}, О.Б. Ершова¹, И.А. Скрипникова²

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ярославль, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» МЗ РФ, Москва, Россия

В обзоре обсуждается возможность отмены бисфосфонатов (БФ), основанная на механизме действия препаратов, продолжительности их антирезорптивной активности, критерии отмены и возврата к терапии. БФ обладают уникальной особенностью — сохранением клинического эффекта на протяжении длительного времени после отмены. Поскольку терапия БФ проводится длительно, накопление их в костной ткани — с одной стороны, и риск развития тяжелых нежелательных явлений — с другой стороны, послужили поводом для обсуждения концепции временной отмены препаратов и организации «лекарственных каникул». Основными критериями, на которые опираются в вопросе об отмене БФ и повторном назначении в настоящее время, являются: 1) риск развития новых переломов; 2) изменение минеральной плотности костной ткани (МПК) и 3) динамика маркеров костного метаболизма. Проведенные исследования позволяют предполагать, что приостановка лечения после 3–5-летней непрерывной терапии БФ возможна у женщин, не имеющих низких показателей МПК по окончании курса терапии, в то время как при сохраняющихся низких уровнях МПК вероятно дополнительная польза от продолжения терапии. Потеря костной массы в проксимальном отделе бедра и сохранение ее в позвоночнике через 2 года после прекращения лечения БФ объясняется разной локализацией и более длительным воздействием их на костный обмен в губчатой кости, т.е. в позвоночнике. Доставка и поглощение БФ в позвоночнике могут быть более интенсивными, чем в других отделах скелета. Отслеживание уровня маркеров во время перерыва в лечении БФ может быть полезно для определения момента возобновления терапии: если их концентрация приближается к исходному (до начала лечения), следует переоценить состояние пациента и обсудить вопрос о возобновлении терапии. Стоит отметить, что оптимальная продолжительность «лекарственных каникул» не установлена и должна подбираться индивидуально в зависимости от клинических обстоятельств, учитывая наличие переломов, значительное снижение МПК или увеличение маркеров костного метаболизма, а также наличие и/или появление новых клинически значимых факторов риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бисфосфонаты; бисфосфонаты для внутривенного введения; лекарственные каникулы; остеопорозные переломы; минеральная плотность кости; маркеры костного обмена.

RESULTS OF BIPHOSPHONATE WITHDRAWAL: DURATION OF ANTIRESORPTIVE ACTIVITY, FRACTURES, CHANGES IN BMD AND BONE TURNOVER MARKERS

© Ksenia Y. Belova^{1*}, Olga B. Ershova¹, Irina A. Skripnikova²

¹Yaroslavl State Medical University

²National Medical Research Center for therapy and preventive medicine

The review discusses the possibility of discontinuation of bisphosphonates (BPs), based on the mechanism of action of the drugs, the duration of their antiresorptive activity, criteria for discontinuation and return to therapy. BPs have a unique feature – maintaining the clinical effect for a long time after their withdrawal. Since BPs therapy is carried out for a long time, their accumulation in bone tissue, on the one hand, and the risk of developing severe adverse events, on the other hand, gave rise to discussion on the concept of temporary withdrawal of drugs and the organization of «drug holidays». The main criteria that are relied upon in the question of discontinuation of BPs and re-prescription at present are: 1) the risk of developing new fractures, 2) changes in bone mineral density (BMD), 3) dynamics of markers of bone metabolism. The conducted studies suggest that the suspension of treatment after 3-5 years of continuous therapy with BPs is possible in women who do not have low BMD indicators at the end of the course of therapy, while with continuing low levels of BMD, additional benefits from continuing therapy are likely. The loss of bone mass in the proximal femur and its preservation in the spine 2 years after discontinuation of BPs treatment is explained by their different localization and longer-term effect on bone metabolism in the spongy bone, i.e. in the spine. Delivery and absorption of BPs in the spine may be more intense than in other parts of the skeleton. Tracking the level of markers during a break in the treatment of BPs can be useful to determine the time of resumption of therapy: if their concentration approaches the baseline (before treatment), the patient's condition should be reassessed and the issue of resuming therapy should be discussed. It should be noted that the optimal duration



of «drug holidays» has not been established and should be selected individually depending on clinical circumstances, taking into account the presence of fractures, a significant decrease in BMD or an increase in markers of bone metabolism, as well as the presence and/or appearance of new clinically significant risk factors.

KEYWORDS: bisphosphonates; bisphosphonates for intravenous administration; drug holidays; osteoporotic fractures; bone mineral density; markers of bone metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

Бисфосфонаты (БФ) обладают уникальной особенностью — сохранением клинического эффекта на протяжении длительного времени после их отмены. Это связано с механизмом действия данных препаратов, их продолжительным использованием и накоплением в костной ткани, что обусловлено сильным сродством к ионам кальция и потенциальной «рециркуляцией» БФ, которые, высвобождаясь в зонах активной резорбции, вновь прикрепляются к соседним участкам костного минерала [1, 2].

БФ имеют различия в сродстве к минералам костной ткани и ингибировании фARNезилпирофосфатсинтазы из-за различных структур боковых цепей R1 и R2, причем золедроновая кислота, по-видимому, обладает самым высоким сродством к связыванию со скелетом, за ней следуют алендронат и ризедронат [1, 3]. Кроме того, для БФ доказан остаточный антирезорбтивный эффект после их отмены. Так, по результатам 31 костной биопсии у 16 пациенток, принимавших алендронат непрерывно на протяжении 10 лет, и 15 лиц, принимавших его 5 лет с последующим 5-летним перерывом, авторы статьи [4] обращают внимание, что отмена препарата в течение 5 лет не повлияла на ключевые параметры FTIRI (инфракрасная визуализация с преобразованием Фурье), подтверждая гипотезу о том, что прекращение приема препарата не оказывает значительного влияния на состав костной ткани.

Наряду с этим нежелательные явления, которые могут развиваться при длительном использовании БФ, инициировали концепцию временной отмены препаратов, или так называемых лекарственных каникул. Предположительно, длительность лекарственных каникул может составлять два-три года, однако на сегодняшний день точных научных данных нет. Вероятно, при анализе результатов имеющихся исследований для поиска ответа на этот вопрос следует ориентироваться на три основных критерия: риск развития новых переломов, изменение минеральной плотности костной ткани (МПК) и динамику изменения маркеров костного метаболизма.

РИСК ПЕРЕЛОМОВ НА ФОНЕ ПЕРЕРЫВА В ПРИЕМЕ БФ

Среди женщин — участниц исследования FLEX, которые получали алендронат в течение 5 лет с последующим перерывом такой же длительности, по сравнению с непрерывным использованием его в течение 10 лет, не было отмечено различий в кумулятивном риске невертебральных переломов (RR 1,00; 95% ДИ 0,76–1,32). Однако на фоне перерыва в лечении риск получения клинических переломов тел позвонков был в два раза выше и составил 5,3% против 2,4% в группе пациенток, лечившихся непрерывно. В то же время различий в частоте появления морфометрических переломов тел по-

звонков в исследуемых группах получено не было [5]. В другом исследовании алендроната [6] не было выявлено различий в частоте морфометрических переломов тел позвонков среди женщин, которые либо в течение 10 лет получали алендронат в дозе 5 мг ежедневно (13,9%), либо 10 лет этот же препарат в дозе 10 мг ежедневно (5,0%), либо прекратили лечение через 5 лет и принимали плацебо 5 лет (6,6%). Возможные причины отличий от результатов предыдущего исследования заключаются в более молодом возрасте участников исследования, чем в когорте FLEX (63 года против 73 лет), и в различиях в исходной распространенности переломов [6].

У пациенток после 3-летнего ежегодного введения 5 мг золедроновой кислоты и трех лет использования плацебо риск морфометрического перелома позвонка был в два раза выше по сравнению с теми, кто продолжал непрерывную терапию до 6 лет (6,2 против 3,0% соответственно) [7]. Факторами риска возникновения морфометрических переломов тел позвонков через 3 года после прекращения введения золедроновой кислоты оказались: перенесенные морфометрические переломы тел позвонков за время лечения (OR 4,8; 95% ДИ, 1,4–16,8); сохранение T-критерия $\leq 2,5$ стандартного отклонения (SD) в шейке или в общем показателе бедренной кости на момент окончания лечения (при снижении на каждое 1 SD вероятность нового морфометрического перелома позвонка увеличивалась в три раза, 95% ДИ, 1,5–6,0). К факторам риска невертебральных переломов в этой же группе были отнесены: возникновение невертебральных переломов во время лечения (HR 2,5; 95% ДИ 1,2–5,3), наличие предшествующих переломов позвонков (HR 3,0; 95% ДИ 1,4–6,3), низкая МПК в общем показателе бедренной кости к моменту окончания терапии (при снижении на каждое 1 SD — HR 1,7; 95% ДИ 1,2–2,6) [7].

При 3-хлетнем применении ризедроната противопереломный эффект сохранялся лишь в течение одного года после прекращения приема препарата: только 6,5% пациентов, прекративших лечение, получили новый перелом позвонка по сравнению с 11,6% в группе, получавшей плацебо на протяжении всего периода исследования [8]. Однако в исследованиях не проводилось прямого сравнения частоты переломов у пациентов, продолжавших непрерывный прием ризедроната, по сравнению с теми, у кого прием был прекращен.

В трех популяционных исследованиях с общим объемом выборки до 50 000 человек, проведенных в США и Европе, преимущественно были включены женщины в постменопаузе в возрасте 69–75 лет с уровнем приверженности >50–80%. По данным проведенных исследований, не было обнаружено значительного увеличения числа переломов в течение 5 лет наблюдения после прекращения пациентами приема бисфосфонатов, при этом длительность приема препаратов до начала перерыва составляла более трех лет [9, 10, 11]. Возможной

причиной подобного результата стал определенный подход к выявлению новых переломов: оценка проводилась на основе результатов баз данных или при интервьюировании пациентов.

С другой стороны, небольшое ретроспективное когортное исследование 166 пациенток, прекративших прием БФ после 3–5 лет их использования, показало повышение риска новых клинических переломов (HR 1,40 (95% ДИ 1,12–1,60)) [12].

В другом исследовании женщин 60–78 лет в постменопаузе, принимавших пероральные БФ 2 года, не было зафиксировано увеличения числа переломов проксимального отдела бедренной кости после 12-месячного перерыва в лечении [13]. При этом следует отметить, что группа пациентов, у которых было принято решение о прекращении терапии, имела более низкий исходный показатель FRAX, более высокую МПК и меньшее число предшествующих переломов, что позволяет предположить у этих лиц изначально более низкий риск переломов; однако даже после корректировки, с учетом этих клинических факторов, частота переломов оставалась стабильно низкой в группе пациентов, прекративших прием БФ.

При анализе большой базы данных здравоохранения США было выявлено, что у лиц, не принимавших БФ в течение 1 года, не увеличивался риск переломов проксимального отдела бедренной кости, если длительность предыдущего лечения составляла не менее двух лет [14].

Вместе с тем, по данным нескольких научных публикаций, новые переломы возникали уже через 6 месяцев после начала «каникул» [12, 14, 15]. В крупном исследовании [16] с участием более 80 000 женщин старше 65 лет, в когорте, принимавшей алендронат, риск переломов проксимального отдела бедра при перерыве в лечении более двух лет был повышен (HR=1,27, 1,12–1,44) по сравнению с продолжающейся терапией, подобные показатели были отмечены и для переломов проксимального отдела плечевой кости (HR=1,34, 1,07–1,66), и для клинических переломов позвонков (HR=1,22, 1,08–1,37). Относительно ризедроната подобные данные были получены по переломам бедренной кости (HR=1,54, 1,06–2,26) и клиническим переломам тел позвонков (HR=1,59, 1,09–2,33). По золедроновой кислоте была получена тенденция к повышению риска переломов тел позвонков (HR=1,38, 1,00–1,91), а на фоне двухлетней отмены перорального ибандроната риск переломов через два года не увеличивался по сравнению с теми, кто продолжал непрерывное лечение.

У лиц, лечившихся ризедронатом, на фоне трехлетнего перерыва риск переломов проксимального отдела бедра был на 18% выше по сравнению с принимавшими ранее алендронат [17].

Помимо плохой приверженности, дополнительные факторы риска переломов на фоне перерыва в приеме БФ, по данным когортных исследований, включали: более низкую исходную МПК, наличие предшествовавших переломов и более пожилой возраст (>78 лет по сравнению с 50–60 годами) [16, 18, 19].

Метаанализ [20], включивший данные трех РКИ [7, 21, 22], при сравнении результатов непрерывного антирезорбтивного лечения и прекращения приема БФ показал значительное снижение риска новых перело-

мов, RR 0,49 (95% ДИ 0,25–0,98) у пациенток, продолжавших терапию. Авторы делают вывод, что соотношение риска и пользы при лечении пациентов с остеопорозом и низкоэнергетическими переломами, по-видимому, говорит о пользе непрерывного лечения.

Наряду с этим другой метаанализ, включивший данные 8 исследований [23] с расчетом скорректированного коэффициента риска перелома шейки бедра и любого клинического остеопоротического перелома, не выявил существенной разницы в риске перелома бедра (суммарная оценка HR 1,09, 95% ДИ 0,87–1,37) или любого клинического перелома (суммарная оценка HR 1,13, 95% ДИ 0,75–1,70) у лиц, прекративших прием бисфосфонатов, по сравнению с лицами, постоянно их принимающими. Авторы данного метаанализа делают вывод, что приостановка лечения после 3–5-летней непрерывной терапии БФ возможна у женщин, не имеющих низких показателей МПК по окончании курса терапии, в то время как при сохраняющихся низких уровнях МПК вероятно дополнительная польза от продолжения терапии.

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ НА ФОНЕ ПЕРЕРЫВА В ПРИЕМЕ БФ

Еще в 1997 г. Stock JL с соавт. [24] было показано, что изменения МПК поясничного отдела позвоночника в группах пациентов, принимавших 5 и 10 мг алендроната (-1,4 и -0,4%) были аналогичны таковым в группе плацебо (-1,2%) через год после прекращения приема препарата, а изменения МПК поясничного отдела позвоночника в группах, принимавших 20 и 40 мг алендроната (-1,2% и 0,8%), — аналогичными по сравнению с таковыми в группе плацебо (-0,9%) через два года после отмены препарата. МПК проксимального отдела бедра изменялась по такой же схеме. Разница в МПК между группами алендроната и плацебо, выявленная в конце лечения алендронатом, сохранялась до 2 лет.

Результаты исследования FLEX показали, что через пять лет после прекращения приема алендроната МПК поясничного отдела позвоночника в среднем снизилась на 1,5%, бедренной кости — на 3,0%, при этом ее потери в проксимальном отделе бедра отмечались уже к концу первого года после прекращения терапии, достоверные различия (>2%) между продолжившими и прекратившими лечение отмечены уже через два года [25]. У трети пациенток наблюдалось более выраженное снижение МПК в общем показателе бедренной кости — более 5% [26]. Аналогичные результаты получены Chiha M. с соавт. [14]: у пациентов, ранее получавших таблетированные БФ, за четыре года наблюдения не зафиксировано значимых изменений МПК поясничного отдела позвоночника, однако уже через два года «лекарственных каникул» выявлено достоверное снижение МПК шейки бедренной кости.

У пациентов в первые два года после прекращения приема ризедроната (длительность применения в среднем пять лет) уровень МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости оставался стабильным. В то же время отмечено достоверное снижение МПК в общем показателе бедренной кости. Более длительное наблюдение выявило значительные потери МПК во всех оцениваемых отделах скелета [27].

После трехлетней терапии золедроновой кислотой отмечалось незначительное плавное снижение МПК в течение следующих трех лет наблюдения. При этом уровень МПК к концу наблюдения оставался выше исходного до начала лечения. Различия показателей МПК между группами продолживших лечение золедроновой кислотой и переведенных на плацебо в поясничном отделе позвоночника составили 1,36%, в шейке бедренной кости — 2,06% [28].

Naylor К.Е. и соавт. [29] провели исследование МПК и маркеров костного обмена у женщин с остеопорозом в постменопаузе, которые ранее принимали участие в двухлетнем рандомизированном исследовании TRIO трех пероральных БФ (ибандронат, алендронат или ризедронат). Из исследования TRIO часть пациентов была приглашена принять участие в дальнейшем расширенном двухлетнем наблюдательном исследовании, в котором лечение БФ было прекращено (исследование TRIO offset). Критериями включения были: сохранение комплаенса более 80% в основном исследовании; МПК шейки бедра по Т-критерию $<-2,5$ SD и ниже; отсутствие быстрого снижения МПК в позвоночнике и бедре более 5%; отсутствие переломов. В конце исследования наблюдалось увеличение маркеров костного обмена и снижение МПК проксимального отдела бедра после прекращения лечения, однако значения не вернулись к исходным, имевшим место до начала лечения. После двух лет перерыва в лечении (96 недель) МПК в шейке бедра снизилась на 1,6%, а проксимальном отделе бедра — на -0,6%, без изменений в позвоночнике для всех групп БФ вместе взятых и без различий между тремя вариантами лечения ($p=0,85$). Тем не менее, хотя первоначально назначение БФ было рандомизированным, правила прекращения приема могли нарушить принцип рандомизации и привести к неслучайному сравнению среди участников наблюдательного исследования TRIO offset. Была существенная разница по Т-показателю позвоночника и бедра у тех, кто участвовал в исследовании TRIO offset, по сравнению с теми, кто участвовал как на исходном уровне до лечения, так и после двух лет лечения.

Для сравнения особенностей течения «лекарственных каникул» после приема алендроната (по результатам исследований FLEX) и золедроновой кислоты (HORIZON-PFT E1) [30] было выявлено, что МПК в общем показателе бедренной кости при отмене золедроновой кислоты первоначально была стабильна в течение 1,5 года, а через 3 года приема плацебо снизилась на 1,2% (95% ДИ от -1,5 до -0,8%). МПК при отмене алендроната в исследовании FLEX в течение первого года постепенно снижалась, а к третьему году уменьшилась на 2,3% (95% ДИ от -2,6% до -1,9%), что было более выражено по сравнению с HORIZON-PFT E1 ($p<0,01$). В шейке бедра наблюдалось значительное снижение МПК в обеих группах через 3 года приема плацебо (-0,5% в HORIZON-PFT E1 и -1,1% в исследовании FLEX) с тенденцией к большей потере МПК шейки бедра при отмене алендроната ($p=0,07$). В позвоночнике различия в изменениях МПК не были статистически значимыми (+1,6% в HORIZON-PFT E1, +0,8% в FLEX, $p=0,12$). Поправки на различия в исходных характеристиках между двумя исследованиями (возраст, наличие переломов тел позвонков в анамнезе и Т-критерий при исходном обследовании) дали аналогичные результаты в трех анато-

мических точках: общий показатель бедра -2,4% во FLEX против -1,1% в HORIZON-PFT E1; шейка бедренной кости -1,2% во FLEX против -0,5% в HORIZON-PFT E1; поясничный отдел позвоночника +0,9% во FLEX против +1,5% в HORIZON-PFT E1. Через 3 года изменение МПК было классифицировано как потеря, превышающая наименьшее значимое изменение, у 25,2% женщин в группе плацебо исследования FLEX против 18,7% в группе плацебо HORIZON-PFT E1 ($p=0,02$). Аналогичные результаты были получены при потере МПК шейки бедра: у 28,4% в исследовании FLEX было отмечено достоверное снижение МПК против 19,8% в HORIZON-PFT E1, $p<0,01$. Напротив, потеря МПК в позвоночнике наблюдалась у небольшого количества участников: 7,9 и 4,8% соответственно, $p=0,25$. Корректировки с учетом различий в базовых характеристиках привели к аналогичным результатам. В начале продленной фазы FLEX у 28,8% участниц значения Т-критерий шейки бедра были $\leq-2,5$, через 3 года этот показатель увеличился до 33,7%, $p<0,01$. В исследовании HORIZON-PFT E1 на исходном уровне было больше участниц с низким значением Т-критерия (52,9%), доля их увеличилась через 3 года до 55,4%, $p=0,03$ [30].

Потеря костной массы в проксимальном отделе бедра и сохранение ее в позвоночнике через 2 года после прекращения лечения БФ объясняется разной локализацией и более длительным воздействием их на костный обмен в губчатой кости, содержащей красный костный мозг, т.е. в позвоночнике. Доставка и поглощение БФ в позвоночнике могут быть более интенсивными, чем в других отделах скелета [31].

МАРКЕРЫ КОСТНОГО ОБМЕНА (МКО) НА ФОНЕ ПЕРЕРЫВА В ПРИЕМЕ БФ

Рабочая группа Международного фонда остеопороза (IOF) и Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) по стандартам костных маркеров костного обмена (WG-BMS) оценила их клинический потенциал в прогнозировании риска переломов и мониторинге лечения [32]. Данные исследований свидетельствуют о том, что МКО могут давать информацию о риске переломов независимо от МПК, то есть прогнозирование риска переломов может быть улучшено за счет их включения в алгоритмы оценки. Представляет интерес и потенциальное использование МКО для прогнозирования реакции на лечение остеопороза у отдельного пациента. Вызванные лечением изменения в специфических маркерах составляют значительную долю оценки снижения риска переломов. Однако по-прежнему существует потребность в более веских доказательствах, на которых можно было бы основывать практические действия в обеих ситуациях. IOF/IFCC рекомендует использовать один маркер костеобразования (сывороточный проколлаген I типа, пропептид s-PINP) и один маркер резорбции кости (сывороточный С-концевой сшивающий телопептид коллагена I типа, s-CTX) в качестве эталонных маркеров и измерять их стандартизированными методами. Эти маркеры были выбраны на основе ряда критериев, включая приемлемую характеристику, специфичность к кости, эффективность в клинических исследованиях, биологическую и аналитическую вариабельность, доступность, возможность стандартизации методик и др.

При изучении динамики изменений МКО, полученных в ходе исследований, было отмечено, что через три года после прекращения приема алендроната в исследовании FLEX костноспецифическая щелочная фосфатаза (BSALP) и N-концевой телопептид коллагена 1-го типа (NTX) увеличились на 15,4 и 21,6% соответственно, в то время как в группах постоянного лечения маркеры оставались низкими. Наибольшее их увеличение произошло в течение первого года после прекращения лечения, далее показатели оставались стабильными к трехлетнему сроку наблюдения. После 5 лет перерыва в приеме алендроната уровень СТХ и NTX в сыворотке крови был выше более чем на 50%, а костноспецифической щелочной фосфатазы — на 28,1% по сравнению с теми, кто получал алендронат в течение 10 лет, хотя СТХ и BSALP были на 7% ниже, а NTX — на 24% ниже исходного уровня [25]. Следует отметить, что в *post hoc* анализе степень прироста маркеров костного метаболизма не предсказывала риск переломов на фоне перерыва в лечении (ни в тертине с наибольшим увеличением NTX и BSALP, ни у тех пациентов, у кого прирост составил более 30%), что авторы связывают с небольшим числом переломов в группах наблюдения [31].

В исследовании золедроновой кислоты HORIZON-PFT к концу 6-летнего наблюдения получено снижение P1NP на 23% в группе постоянного лечения и увеличение показателя на 24% в группе, прекратившей лечение через 3 года. При продлении исследования до 9 лет (в одной группе был постоянный прием золедроновой кислоты, в другой — 6 лет активной терапии и 3 года плацебо), P1NP и СТХ лишь незначительно увеличились с 6 по 9 годы в группе, прекратившей прием препарата, но оставались значительно ниже, чем до лечения, что указывает на медленное снижение антирезорбтивной эффективности после 6 лет лечения. Увеличение BSALP было более заметным на 9-летней отметке [33].

На фоне прекращения терапии ризедронатом уровень NTX в моче значительно повысился после прекращения лечения, не отличаясь достоверно от уровня в группе плацебо, но все еще сохранялся значительно ниже исходного уровня, в то время как уровень BSALP вернулся к исходному значению уже через год перерыва [7]. Уровень NTX/Сг в моче значительно увеличился через год после отмены препарата независимо от длительности предшествующего курса терапии (2 или 7 лет), хотя также сохранялся ниже исходного уровня [34].

При сравнении изменений маркеров костного метаболизма после приема алендроната и золедроновой кислоты по результатам исследований FLEX и HORIZON-PFT E1 [30] были получены следующие результаты. По сравнению с исходными значениями до лечения средний уровень PINP в начале расширенной фазы исследований был относительно снижен и находился в нижнем диапазоне нормальных значений для женщин в менопаузе. За 3 года приема плацебо повышение PINP было достоверно больше в исследовании FLEX (+11,6 нг/мл) по сравнению с HORIZON-PFT E1 (+6,7 нг/мл, $p < 0,01$). В обоих исследованиях у большинства женщин изменения PINP превышали наименьшее значимое изменение (66,0% в FLEX, 56,5% в HORIZON-PFT E1, $p = 0,08$ для различий между группами). Поправки на возраст, наличие предшествующего перелома позвонка и значение

PINP до начала терапии дали аналогичные результаты: среднее изменение PINP составило +12,9 нг/мл в исследовании алендроната против +6,3 нг/мл в исследовании золедроновой кислоты, и у 77,0% участников FLEX и 51,4% участников HORIZON-PFT E1 были изменения PINP, превышавшие наименьшее значимое изменение. Средние значения оставались в нижнем диапазоне для женщин в менопаузе и не возвращались к уровням до лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ проведенных исследований позволяет сделать заключение: оптимальная продолжительность «лекарственных каникул» не установлена и должна подбираться индивидуально, в зависимости от клинических обстоятельств, учитывая наличие переломов, значительное снижение МПК или увеличение маркеров костного метаболизма, а также наличие и/или появление новых клинически значимых факторов риска [35, 36, 37].

Оценка риска переломов на фоне перерыва в приеме БФ:

- риск переломов позвонков удваивается через 3 года после окончания использования золедроновой кислоты и через 5 лет после прекращения приема алендроната по сравнению с продолжением приема препаратов;
 - продолжение непрерывной терапии имеет преимущество относительно риска переломов;
 - на фоне использования в/в препаратов отмечается более стабильный противопереломный эффект;
 - требуется тщательная оценка факторов риска возникновения переломов для принятия решения о начале лекарственных каникул и их длительности, включая наличие предшествующих началу лечения и полученных на фоне курса терапии переломов, сохранение низкой МПК бедренной кости (ниже -2,5 SD), старший возраст, низкий индекс массы тела или потеря веса, более высокие исходные показатели FRAX (риск основных остеопоротических переломов >25%), низкая приверженность к терапии.
- Динамика МПК на фоне перерыва в приеме БФ:
- МПК в различных участках скелета после отмены препаратов снижалась, хотя конечная МПК обычно была выше исходной;
 - отмечается более выраженная потеря костной массы в проксимальном отделе бедра при сохранении ее в позвоночнике;
 - более раннее снижение МПК наблюдалось у пациентов, ранее получавших алендронат или ризедронат, чем внутривенные БФ.
- Динамика МКО на фоне перерыва в приеме БФ:
- уровень МКО увеличивается вскоре после прекращения лечения, хотя остается ниже показателей до лечения в большинстве исследований;
 - отслеживание уровня маркеров во время перерыва в лечении БФ может быть полезно для определения момента возобновления терапии: если их концентрация приближается к исходному (до начала лечения), следует переоценить состояние пациента и обсудить вопрос о возобновлении терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Белова К.Ю. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы;

Ершова О.Б. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы; Скрипникова И.А. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, одобрение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1032-1045. doi: <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>
- Coxon FP, Thompson K, Roelofs AJ, et al. Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells. *Bone.* 2008;42(5):848-860. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.12.225>
- Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008;19(6):733-759. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0540-8>
- Boskey AL, Spevak L, Ma Y, et al. Insights into the bisphosphonate holiday: a preliminary FTIR study. *Osteoporos Int.* 2018;29(3):699-705. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4324-5>
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(24):2927-2938. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.296.24.2927>
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1189-1199. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030897>
- Cosman F, Cauley JA, Eastell R, et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(12):4546-4554. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1971>
- Watts NB, Chines A, Olszynski WP, et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int.* 2008;19(3):365-372. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0460-7>
- Adams AL, Adams JL, Raebel MA, et al. Bisphosphonate drug holiday and fracture risk: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(7):1252-1259. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3420>
- Sølling AS, Christensen DH, Darvalics B, et al. Fracture rates in patients discontinuing alendronate treatment in real life: a population-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2021;32(6):1103-1115. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05745-x>
- Pfeilschifter J, Steinebach I, Trampisch HJ, Rudolf H. Bisphosphonate drug holidays: risk of fractures and mortality in a prospective cohort study. *Bone.* 2020;138:115431. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115431>
- Mignot MA, Taisne N, Legroux I, et al. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporos Int.* 2017;28(12):3431-3438. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4215-9>
- Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, et al. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int.* 2008;19(11):1613-1620. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0604-4>
- Chiha M, Myers LE, Ball CA, et al. Long-term follow-up of patients on drug holiday from bisphosphonates: realworld setting. *Endocr Pract.* 2013;19(6):989-994. doi: <https://doi.org/10.4158/EP12425.OR>
- Bindon B, Adams W, Balasubramanian N, et al. Osteoporotic fractures during bisphosphonate drug holiday. *Endocr Pract.* 2018;24(2):163-169. doi: <https://doi.org/10.4158/EP171975.OR>
- Curtis JR, Saag KG, Arora T, et al. Duration of bisphosphonate drug holidays and associated fracture risk. *Med Care.* 2020;58(5):419-426. doi: <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000001294>
- Hayes KN, Brown KA, Cheung AM, et al. Comparative fracture risk during osteoporosis drug holidays after long-term Risedronate versus alendronate therapy: a propensity score-matched cohort study. *Ann Intern Med.* 2022;175(3):335-343. doi: <https://doi.org/10.7326/M21-2512>
- Sølling AS, Christensen DH, Darvalics B, et al. Fracture rates in patients discontinuing alendronate treatment in real life: a population-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2021;32(6):1103-1115. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05745-x>
- Curtis JR, Chen R, Li Z, et al. The impact of the duration of bisphosphonate drug holidays on hip fracture rates [abstract]. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting. San Diego, CA: Annals of the Rheumatic Diseases; 2017. Abstract number 828
- Migliaccio S, Moretti A, Biffi A, et al. Medication holidays in osteoporosis: evidence-based recommendations from the Italian guidelines on 'Diagnosis, risk stratification, and continuity of care of fragility fractures' based on a systematic literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2023;15:1759720X231177110. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X231177110>
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(24):2927-2938. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.296.24.2927>
- Miller PD, Watts NB, Licata AA, et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med.* 1997;103:468-476. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00278-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00278-7)
- Nayak S, Greenspan SL. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. *Osteoporos Int.* 2019;30(4):705-720. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4791-3>
- Stock JL, Bell NH, Chesnut CH 3rd, et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med.* 1997;103(4):291-297. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00130-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00130-7)
- Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the fracture intervention trial long-term extension. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1259-1269. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.040326>
- McNabb BL, Vittinghoff E, Schwartz AV, et al. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate. *J Bone Miner Res.* 2013;28(6):1319-1327. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1864>
- Xu LH, Adams-Huet B, Poindexter JR, Maalouf NM. Determinants of change in bone mineral density and fracture risk during bisphosphonate holiday. *Osteoporos Int.* 2016;27(5):1701-1708. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3447-9>
- Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):243-254. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1494>
- Naylor KE, Bradburn M, Paggiosi MA, et al. Effects of Discontinuing Oral Bisphosphonate Treatments for Postmenopausal Osteoporosis on Bone Turnover Markers and Bone Density. *Osteoporos Int.* 2018;29(6):1407-1417. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4460-6>
- Kim TY, Bauer DC, McNabb BL, et al. Comparison of BMD Changes and Bone Formation Marker Levels 3 Years After Bisphosphonate Discontinuation: FLEX and HORIZON-PFT Extension I Trials. *J Bone Miner Res.* 2019;34(5):810-816. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3654>

31. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1126-1134. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.1232>
32. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(8):1271-1274. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.602>
33. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):934-944. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2442>
34. Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, et al. Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3367-3373. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0412>
35. Ashcherkin N, Patel AA, Algeciras-Schimnich A, Doshi KB. Bone turnover markers to monitor oral bisphosphonate therapy. *Cleve Clin J Med.* 2023;90(1):26-31. doi: <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22002>
36. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 update. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1):1-46. doi: <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>
37. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-1622. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00221>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Белова Ксения Юрьевна**, д.м.н., заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения [Kseniya Yu. Belova, MD, PhD]; адрес: Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7856-1567>; Researcher ID: 272353; Scopus Author ID: 211009011586; eLibrary SPIN: 4372-8670; e-mail: Ksbelova@mail.ru

Ершова Ольга Борисовна, д.м.н., проф. [Ol'ga B. Ershova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3175-2910>; Researcher ID: I-9576-2017; Scopus Author ID: 16734008200; Author ID: 319822; eLibrary SPIN: 8238-8201; e-mail: yarosteoporosis@list.ru

Скрипникова Ирина Анатольевна, д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний [Irina A. Skripnikova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1763-0725>; Researcher ID: O-4772-2016; Scopus Author ID: 6602554529; eLibrary SPIN: 1514-0880; e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 25.11.2023. Одобрена к публикации: 05.12.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Белова К.Ю., Ершова О.Б., Скрипникова И.А. Результаты отмены бисфосфонатов: продолжительность антирезорбтивной активности, переломы, изменения МПК и маркеров костного обмена // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т 26. — №3. — С. 18–24 doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13145>

TO CITE THIS ARTICLE:

Belova KY, Ershova OB, Skripnikova IA. Results of bisphosphonate withdrawal: duration of antiresorptive activity, fractures, changes in BMD and bone turnover markers. *Osteoporosis and bone diseases.*2023;26(3):18-24. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13145>