

## ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПЕРЕРЫВУ В ЛЕЧЕНИИ-ОТМЕНЕ БИСФОСФОНАТОВ



© М.И. Фоминых<sup>1\*</sup>, Л.П. Евстигнеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup>ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия

Бисфосфонаты являются основными препаратами в лечении остеопороза, доказавшими свою эффективность в снижении риска переломов у пациентов с остеопорозом. Известно, что после лечения бисфосфонатами минеральная плотность костной ткани в течение определенного времени остается достаточно стабильной, также остаются сниженными маркеры костного метаболизма, что наряду с побочными эффектами длительной терапии бисфосфонатами определяет возможность «лекарственных каникул». В то же время во время перерыва в лечении бисфосфонатами начинает повышаться риск переломов, что является поводом для возобновления терапии. В настоящее время нет единых мировых данных по вопросам длительности лечения бисфосфонатами, начала «лекарственных каникул» и их продолжительности. Чтобы получить ответы на эти вопросы, нами проведена оценка существующих клинических рекомендаций по перерыву в лечении-отмене бисфосфонатов. Был проведен поиск литературы в базах данных: PubMed®, Кокрановская библиотека, веб-сайты крупных международных ассоциаций по остеопорозу, а также иной целенаправленный поиск в сети Интернет с ключевыми словами «Clinical Guideline of Osteoporosis», «Bisphosphonates», «Drug holidays in osteoporosis», «Discontinuation of bisphosphonates» за период с 1 января 2016 г. по 15 сентября 2023 г. Найдено 17 клинических рекомендаций, в которых имелась информация о перерыве в лечении и отмене бисфосфонатов.

Большинство клинических рекомендаций едины по вопросу начала «лекарственных каникул»: при умеренном риске переломов сделать перерыв в лечении таблетированными бисфосфонатами можно через 5 лет, после золедроновой кислоты — через 3 года терапии. При высоком и очень высоком риске переломов продолжительность лечения составляет 10 и 6 лет соответственно. Вопросы длительности «лекарственных каникул» различаются в рекомендациях, но в основе принятия решения в большинстве случаев лежит не срок, а оценка риска переломов при регулярной их переоценке, которая включает в себя предшествующие и новые низкоэнергетические переломы, появление новых факторов риска, снижение минеральной плотности кости, динамику костных маркеров, переоценку FRAX®.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бисфосфонаты; «медикаментозные каникулы»; остеопороз; клинические рекомендации.

### REVIEW OF RECOMMENDATIONS FOR BIPHOSPHONATE TREATMENT INTERRUPTION-DISCONTINUATION

© Maria I. Fominykh<sup>1\*</sup>, Lyudmila P. Evstigneeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education USMU of the Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup>GAUZ SO «Sverdlovskaya Regional Clinical Hospital No. 1», Ekaterinburg, Russian Federation

Bisphosphonates are the main medications in the treatment of osteoporosis, which are effective in reducing the risk of fractures in patients with osteoporosis. It is known that after treatment with bisphosphonates, bone mineral density remains quite stable for a certain time, as well as markers of bone metabolism remain reduced, which, along with the side effects of long-term bisphosphonate therapy, determines the possibility of “Drug holidays”. At the same time, during a break in bisphosphonate treatment, the risk of fractures begins to increase, which is a reason to resume therapy.

Currently, there is no uniform worldwide data of starting a “drug holidays” on bisphosphonates. The duration of the “drug holidays” also differs in clinical recommendations from different countries. When to conduct a risk assessment of fractures during a “drug holidays”? To answer these questions, we assessed existing clinical recommendations for treatment interruption/discontinuation of bisphosphonates. A literature search was conducted using the following resources: PubMed®, the Cochrane Library, websites of major international osteoporosis associations, and other targeted Internet searches. The main search terms were “Clinical Guideline of Osteoporosis”, “Bisphosphonates”, “Drug holidays in osteoporosis”, “Discontinuation of bisphosphonates”. The search was carried out using articles in Russian and English published between January 1, 2016 and September 15, 2023. 17 clinical guidelines from different countries (Russian, American, European, Asian and Australian) were found and analyzed in which was information about the break in the treatment and withdrawal of bisphosphonates.

The majority of clinical recommendations have the same opinion on the issue of starting “drug holidays”: with a moderate risk of fractures, you can take a break from treatment with tableted bisphosphonates after 5 years, after zoledronic acid — after 3 years of therapy. At high and very high risk of fractures, the duration of treatment is 10 and 6 years, respectively. The duration of “drug holidays” vary in the recommendations, but in most cases the decision-making is based not on the duration, but on the assessment of the risk of fractures with their regular reassessment, which includes previous and new low-energy fractures, the emergence of new risk factors, a decrease in BMD, the dynamics of bone markers, re-evaluation of FRAX®.

**KEYWORDS:** bisphosphonates; drug holidays; osteoporosis; clinical guidelines.

Бисфосфонаты (БФ) являются основными препаратами в лечении остеопороза, доказавшими свою эффективность в снижении риска переломов у пациентов с остеопорозом [1, 2]. Известно, что после лечения БФ минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в течение определенного времени остается достаточно стабильной [3], также как остаются сниженными маркеры костного метаболизма [4], что наряду с побочными эффектами длительной терапии БФ [5, 6] определяет возможность «лекарственных каникул». В то же время во время перерыва в лечении БФ начинает расти риск переломов [7], что является поводом для возобновления терапии. В настоящее время нет единых мировых данных по вопросам длительности лечения БФ, начала «лекарственных каникул» и их продолжительности. Целью настоящего обзора является оценка существующих клинических рекомендаций по перерыву в лечении-отмене БФ.

Были проведены поиск литературы в базах данных: PubMed®, Кокрановская библиотека, веб-сайты крупных международных ассоциаций по остеопорозу, а также иной целенаправленный поиск в сети Интернет с ключевыми словами «Clinical Guideline of Osteoporosis», «Bisphosphonates», «Medication holidays in osteoporosis», «Discontinuation of bisphosphonates». Преимущество отдавалось клиническим рекомендациям, сформулированным профессиональными ассоциациями или международными экспертными группами. В обзор также включены клинические рекомендации по остеопорозу, одобренные Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации. Поиск ограничивался документами на английском и русском языке, опубликованными в период с 1 января 2016 г. по 15 сентября 2023 г. Найдено 17 клинических рекомендаций, в которых имелась информация о перерыве в лечении и отмене БФ.

Наиболее полно информация представлена в клинических рекомендациях Национальной группы по разработке рекомендаций по остеопорозу Великобритании (UK National Osteoporosis Guideline Group, NOGG) [8]. В данных рекомендациях авторы подчеркивают, что пероральные БФ (алендронат, ибандронат и ризедронат) необходимо принимать в течение минимум 5 лет, а затем повторно оценить риск переломов. Более длительная терапия таблетированными БФ продолжительностью до 10 лет рекомендуется мужчинам и женщинам в тех случаях, когда 1) возраст начала приема пероральных БФ составляет 70 лет и старше, 2) в анамнезе были переломы проксимального отдела бедренной кости или тел(а) позвонка(ов), 3) проводится лечение пероральными глюкокортикоидами (ГК) в дозе  $\geq 7,5$  мг преднизолона/день или ГК в эквивалентной дозе, 4) в течение первых 5 лет лечения БФ возникли один или несколько низко-

энергетических переломов (уровень убедительности рекомендаций А). Согласно данным рекомендациям, лечение внутривенными БФ (золедроновой кислотой) следует планировать в течение как минимум 3 лет, а затем повторно оценивать риск переломов. Подходы к определению срока более длительного лечения внутривенными БФ до 6 лет те же, что и таблетированными, а именно: 1) возраст на момент начала приема золедроновой кислоты составляет 70 лет и старше, 2) переломы проксимального отдела бедренной кости или тел(а) позвонка(ов) в анамнезе, 3) лечение пероральными ГК в дозе  $\geq 7,5$  мг преднизолона/день или ГК в эквивалентной дозе, 4) развитие одного или нескольких низкоэнергетических переломов в течение первых 3 лет лечения БФ (уровень убедительности рекомендаций А).

После лечения БФ длительностью, указанной выше, при отсутствии низкоэнергетических переломов можно сделать перерыв в лечении, так называемые «лекарственные каникулы». Длительность «лекарственных каникул» зависит от конкретного препарата, наличия переломов во время перерыва в лечении, факторов риска переломов, динамики МПКТ и костных маркеров. Возобновление лечения БФ рекомендовано при наличии низкоэнергетических переломов после прекращения лечения данными препаратами. При отсутствии переломов во время «лекарственных каникул» рекомендуется провести оценку риска переломов с помощью FRAX® через 18 мес при приеме ризедроната и ибандроната, через 2 года при приеме алендроната и 3 года при приеме золедроновой кислоты, чтобы определить, следует ли возобновлять лечение (уровень убедительности рекомендаций А). Необходимо рассмотреть возможность возобновления лечения БФ, если маркеры костного обмена стали повышаться и/или снижается МПКТ (уровень убедительности рекомендаций В). После 10 лет лечения БФ ведение пациента следует рассматривать в индивидуальном порядке (уровень убедительности рекомендаций В).

Фонд Здоровья Костей и Остеопороза (The Bone Health and Osteoporosis Foundation, BHOFF, (бывший Национальный Фонд Остеопороза (National Osteoporosis Foundation, NOF)) опубликовал руководство для врачей по профилактике и лечению остеопороза [9]. Согласно данному руководству, остеопороз, как любое хроническое заболевание, наиболее успешно лечится при постоянной терапии и наблюдении и терапевтический эффект можно сохранить только при лечении. После прекращения терапии БФ следует ожидать, что МПКТ медленно вернется к исходному уровню или даже уменьшится, а риск переломов увеличится. Рассмотрение потенциальных рисков, связанных с продолжением терапии,

необходимо сопоставлять с потенциальными рисками прекращения терапии. Для пациентов, имеющих умеренный риск перелома (Т-критерий выше -2,5 и отсутствие нового перелома), временное прекращение лечения может рассматриваться через 3 года при приеме золедроновой кислоты или 5 лет при пероральном приеме БФ. Для пациентов с высоким риском переломов (Т-критерий  $\leq -2,5$  и/или новый перелом) следует рассмотреть возможность продолжения лечения БФ в течение 10 лет при пероральном приеме и 6 лет при внутривенном введении. Фармакотерапию следует периодически пересматривать, чтобы определить, следует ли продолжить, приостановить, прекратить или возобновить лечение БФ. Целесообразно обследовать пациентов каждые 1–2 года во время «лекарственных каникул».

Авторы рекомендаций Испанского общества исследования костного и минерального метаболизма (Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation, SEIOMM) отмечают, что в настоящее время нет четких сроков лечения остеопороза [10]. По мнению экспертов, лечение БФ можно временно приостановить («лекарственные каникулы»): для ризедроната на 1 год; для алендроната на 2 года; а для золедроновой кислоты на 3 года при отсутствии новых переломов и увеличении показателей МПКТ. Авторы предполагают, что Т-критерий должен быть выше -2,0 или -2,5, особенно в области шейки бедра. Лечение следует продолжить (тем же препаратом или другим) если: 1) Т-критерий шейки бедра  $< -2,5$ , 2) за время лечения случились новые низкоэнергетические переломы, 3) изначально был перелом тел(а) позвонков(а) или проксимального отдела бедренной кости. Авторы отмечают, что никаких качественных исследований, которые могли бы помочь в принятии решений через 10 лет лечения, не существует.

Клинические рекомендации по остеопорозу, одобренные Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации от 2021 [11], рекомендуют пациентам с остеопорозом без патологических переломов при достижении эффекта на фоне лечения БФ (повышение МПКТ до -2,0 по Т-критерию в шейке бедренной кости и отсутствие новых переломов) на 1–2 года прекратить терапию БФ с последующим динамическим наблюдением (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 2). Пациентам с переломами тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости или множественными переломами в анамнезе рекомендуется продолжать непрерывное длительное лечение остеопороза (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 3). Длительность лечения пациентов с одним переломом в анамнезе, но не с переломами тел позвонков и проксимального отдела бедренной кости в Российских клинических рекомендациях четко не определена.

Североамериканское общество по менопаузе (The North American Menopause Society, NAMS) выпустило рекомендации [12], в которых отмечено, что эффект терапии БФ постепенно ослабевает (в течение 1–5 лет) после прекращения лечения и риск переломов увеличивается, если пациенты не принимают пероральные БФ в течение 2 лет. «Лекарственные каникулы» после лечения БФ рассматриваются после 3–5 лет терапии у пациентов с низким или умеренным риском переломов. Терапию БФ

следует возобновить при значительном снижении МПКТ, низкоэнергетическом переломе или других факторах, увеличивающих риск переломов. Пациентам с высоким риском переломов (перенесенный в анамнезе перелом тел(а) позвонков(а), или проксимального отдела бедренной кости, или множественные периферические переломы, или значения Т-критерия в шейке бедра ниже -2,5, а также другие значимые факторы риска) рекомендовано лечение БФ более 3–5 лет.

Американская ассоциация клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) и Американский колледж эндокринологии (American College of Endocrinology, ACE) [13] рассматривают длительность лечения БФ в зависимости от трех степеней риска (умеренный, высокий, очень высокий) и рекомендуют рассмотреть возможность прекращения лечения таблетированными БФ после 5 лет при низком риске переломов (показатель Т-критерий больше -2,5, отсутствие переломов в анамнезе) и продолжение лечения до 6–10 лет при высоком риске (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств II). В случае приема золедроновой кислоты рекомендовано прекратить терапию через 3 года у пациентов из группы высокого риска и продолжать лечение в течение 6 лет у пациентов из группы очень высокого риска (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств I). Завершение «лекарственных каникул» БФ должно основываться на конкретных обстоятельствах, таких как увеличение риска переломов при повторной оценке, снижение МПКТ или увеличение маркеров костного обмена (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств I).

По данным Научно-консультативного совета Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) и Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF) [14], лечение БФ следует пересмотреть после 3–5 лет. Авторы рекомендаций констатируют, что риск новых переломов и переломов позвонков увеличивается у пациентов, прекращающих лечение, но нет данных, которые могли бы служить руководством для принятия решений после 10 лет лечения, и варианты ведения таких пациентов следует рассматривать на индивидуальной основе.

Канадское агентство по лекарствам и технологиям в здравоохранении (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) [15] предложило обзор клинической эффективности БФ и рекомендации по продолжительности лечения БФ у пациентов с остеопорозом, в котором показало, что данные о продолжительности лечения БФ разнородны из-за неоднородности исследуемых групп пациентов, из-за чего трудно дать четкие рекомендации относительно продолжительности лечения БФ. Авторы обзора призывают к регулярному наблюдению за пациентами и к индивидуализации лечения. Аналогичным образом, они не дают четких указаний относительно продолжительности перерывов в приеме БФ, а скорее, обосновывают решение на периодическом повторном обследовании пациента.

Рабочая группа Американского общества исследований костей и минералов (The American Society for Bone and Mineral Research, ASBMR) [16] рекомендует лечение пероральными БФ в течение 5 лет, внутривенными в течение 3 лет, далее предлагает сделать перерыв в лечении для пациентов, у которых не было новых переломов и у которых Т-критерий шейки бедренной кости выше  $-2,5$ . Рекомендованные сроки «лекарственных каникул» составляют 2–3 года. Лечение БФ следует возобновить при значительном снижении МПКТ, низкоэнергетическом переломе или других факторах, увеличивающих риск переломов. Пациентам, у которых сохраняется высокий риск переломов после 3–5 лет терапии БФ, рекомендовано продолжение приема БФ. Авторы пишут, что из-за преклонного возраста пациентов, ограниченной продолжительности жизни и сопутствующих заболеваний маловероятно, что будущие рандомизированные клинические исследования предоставят данные для формулирования окончательных рекомендаций по стратегии лечения остеопороза.

Опубликованы краткие клинические рекомендации по диагностике и лечению остеопороза Тайского фонда остеопороза (Thai Osteoporosis Foundation, TOPF) [17], согласно которым лечение пероральными БФ (алендронат, ибандронат, ризедронат) рекомендовано продолжать до 10 лет, золедроновой кислотой — до 6 лет у пациентов с низкоэнергетическими переломами в анамнезе, Т-критерием  $-2,5$  и ниже, а также при очень высоком риске переломов до лечения (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств IIb). Возобновление приема препаратов после «лекарственных каникул» должно быть индивидуальным и может рассматриваться у пациентов при снижении Т-критерия ниже  $-2,5$  с низкоэнергетическими переломами (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств IIb).

Авторы Малайзийских клинических рекомендаций по лечению постменопаузального остеопороза [18] в связи с повышением частоты возникновения атипичного перелома бедренной кости и остеонекроза нижней челюсти, особенно в азиатской популяции, после 5 лет перорального приема БФ или после 3 лет терапии золедроновой кислотой рекомендуют рассмотреть вопрос о прекращении лечения после повторной оценки риска переломов. Женщинам из группы низкого риска после 3–5 лет терапии БФ рекомендовано рассмотреть возможность перерыва в приеме препарата на 2 года. Женщинам из группы высокого риска (Т-критерий по шейке бедра меньше или равен  $-2,5$ , низкоэнергетический перелом во время лечения, высокий риск переломов по FRAX®, предшествующий перелом тел(а) позвонков(а) или проксимального отдела бедренной кости) лечение БФ следует продолжить более 3–5 лет.

Американская коллегия терапевтов (American College of Physicians, ACP) [19] отметила, что практикующие врачи должны рассмотреть возможность прекращения лечения БФ через 5 лет, если у пациента нет высокого риска переломов. Решение о «лекарственных каникулах» и их продолжительности должно быть индивидуальным и основываться на исходном риске переломов, типе лекарства и периоде его полувыведения, пользе и вреде с учетом возрастания риска переломов при прекращении лечения.

Европейское общество по менопаузе и андропаузе (The European Menopause and Andropause Society, EMAS) [20] рекомендует индивидуализировать лечение, принимая во внимание долгосрочную эффективность БФ, их безопасность и риск переломов. Авторы предлагают рассмотреть вопрос прекращения лечения БФ у пациентов, которые лечились алендронатом более пяти лет или золедроновой кислотой более трех лет. В рекомендациях подчеркивается необходимость повторного обследования пациентов через 1–3 года после прекращения БФ для решения вопроса о возобновлении лечения, которое должно зависеть от переоценки факторов риска, новых переломов и динамики МПКТ (уровень достоверности доказательств и уровень убедительности рекомендаций не сообщается).

Королевский австралийский колледж врачей общей практики Австралии (The Royal Australian College of General Practitioners, RACGP) [21] рекомендует рассмотреть вопрос о прекращении лечения БФ через 5–10 лет от начала терапии у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет при Т-критерии выше  $-2,5$  и отсутствии новых случаев переломов (уровень убедительности рекомендаций D). Авторы рекомендуют продолжить лечение БФ при значениях Т-критерия ниже  $-2,5$  и в тех случаях, когда за время терапии случились низкоэнергетические переломы (уровень убедительности рекомендаций D). Возобновление приема препаратов после «лекарственных каникул» показано пациентам с потерей МПКТ, особенно в области бедра, и новыми переломами при минимальном уровне травмы (уровень убедительности рекомендаций D). Повторную оценку этих параметров рекомендуется проводить на регулярной основе (частота не указана) (уровень убедительности рекомендаций В).

Бельгийский клуб по постменопаузальному остеопорозу, 2020 (Belgian Bone Club) [22] рекомендует рассмотреть возможность прекращения лечения таблетированных БФ после 5 лет приема препаратов и золедроновой кислотой через 3 года, если риск переломов расценен, как низкий. У лиц с высоким риском переломов следует продолжать терапию пероральными БФ до 10 лет, золедроновой кислотой до 6 лет. Во время «лекарственных каникул» рекомендуется обследовать пациентов каждые 1–3 года.

Авторы Итальянских рекомендаций по диагностике, стратификации риска и продолжительности лечения при остеопоротических переломах [23] рекомендуют длительное и постоянное лечение остеопороза для пациентов с низкоэнергетическими переломами и высоким риском новых переломов, за исключением случаев серьезных нежелательных явлений. Согласно их мнению, снижение дозы или временное прекращение длительного лечения БФ должно оцениваться специалистом только после стойкого улучшения состояния при оценке соотношения риска/пользы.

Клинические рекомендации Тайваня по профилактике и лечению остеопороза [24] рассматривают вопрос о «лекарственных каникулах» при оценке риска переломов, который они делят на низкий, высокий и очень высокий. При низком риске переломов (Т-критерий выше  $-2,5$  или отсутствие новых переломов) прекратить лечение таблетированными БФ рекомендуется после 5 лет терапии. Если

риск переломов остается высоким или очень высоким, лечение можно продлить еще на 5 лет. Пациентам с высоким риском переломов, получающим золедроновую кислоту, необходимо через 3 года провести повторную оценку риска и продолжить лечение пациентам с сохраняющимся высоким риском до тех пор, пока риск переломов не снизится. Пациентам из группы очень высокого риска рекомендуется продолжать лечение в течение 6 лет, а затем повторно оценить целесообразность продолжения лечения. Окончание «лекарственных каникул» должно основываться на индивидуальных особенностях пациента, таких как риск переломов, снижение МПКТ, костный метаболизм. Всем пациентам на приеме, принимающим антиостеопоротическую терапию, следует рассказывать про быструю потерю костной массы и риск возникновения новых переломов при отсутствии лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство клинических рекомендаций едины по вопросу начала «лекарственных каникул»: при умеренном риске переломов сделать перерыв в лечении таблетированными БФ можно через 5 лет, после золедроновой кислоты — через 3 года терапии. При высоком и очень высоком риске переломов продолжительность лечения составляет 10 и 6 лет соответственно.

Вопросы длительности «лекарственных каникул» различаются в рекомендациях, но в основе принятия решения в большинстве случаев лежит не срок, а оценка риска переломов при регулярной их переоценке, которая включает в себя предшествующие и новые низкоэнергетические переломы, появление новых факторов риска, снижение МПКТ, динамику костных маркеров, переоценку FRAX®.

## 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.** Фоминых М.И. — написание статьи, внесение существенного вклада в получение, анализ данных и интерпретацию результатов; Евстигнеева Л.П. — написание статьи, внесение существенного вклада в получение, анализ данных и интерпретацию результатов.

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.

**Благодарности.** Выражаем благодарность Ольге Михайловне Лесняк за консультативную помощь в написании обзора.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. *JAMA*. 2006;296(24):2927. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.296.24.2927>
- 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>
- 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>
- Rogers MJ, Mönkkönen J, Munoz MA. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone*. 2020;(139):115493. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115493>
- Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al. Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2020;383(8):743-753. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916525>
- Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):753. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00009>
- 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>
- Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):58. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-022-01061-5>
- LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33(10):2243. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06479-8>
- Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL. Executive summary clinical practice guideline of postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis (2022 update). Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM). *Rev Clínica Española*. 2022;222(7):432-439. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2021.12.008>
- 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 ZE, Belova KY, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
- Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2021;28(9):973-997. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001831>
- 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(9):1-46. doi: <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
- Marchand D, Loshak H. *Ottawa duration of bisphosphonate treatment for patients with osteoporosis, a review of clinical effectiveness and guidelines*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019.
- Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the american society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res*. 2016 Jan;31(1):16-35. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2708>
- Charatcharoenwithaya N, Jaisamrarn U, Songpatanasilp T, et al. Summary of the Thai Osteoporosis Foundation (TOPF) Clinical Practice Guideline on the diagnosis and management of osteoporosis 2021. *Osteoporos Sarcopenia*. 2023;9(2):45-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.afos.2023.06.001>
- Ong TIW, Lim LL, Chan SP et al. A summary of the Malaysian Clinical Practice Guidelines on the management of postmenopausal osteoporosis, 2022. *Osteoporos Sarcopenia*. 2023;9(2):60-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.afos.2023.06.002>
- Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(11):818. doi: <https://doi.org/10.7326/M15-1361>

20. Anagnostis P, Paschou SA, Mintziari G, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas*. 2017;101:23-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.008>
21. The Royal Australian College of General Practitioners, Osteoporosis Australia. *Osteoporosis prevention, diagnosis and management in postmenopausal women and men over 50 years of age. 2nd ed.* East Melbourne, Victoria (AU): Royal Australian College of General Practitioners; 2017. Available from: <https://www.racgp.org.au/getattachment/2261965f-112a-47e3-b7f9-cecb9dc4fe9f/Osteoporosis-prevention-diagnosis-and-management-in-postmenopausal-women-and-men-over-50-years-of-age.aspx>
22. Sanchez-Rodriguez D, Bergmann P, Body JJ, et al. The Belgian Bone Club 2020 guidelines for the management of osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas*. 2020;139:69-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.006>
23. 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. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720X231177110>
24. Tai T-W, Huang C-F, Huang H-K, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis in Taiwan: 2022 update. *J Formos Med Assoc*. 2023;122:S4-S13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2023.01.007>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Фоминых Мария Игоревна**, к.м.н., доцент [**Maria I. Fominykh**, MD, Cand.Sc., assistant professor]; адрес: Россия, 620000, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3, Repina street, Ekaterinburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5906-9895>; Researcher ID: F-3811-2018; eLibrary SPIN:5602-4982; e-mail: [fominykh\\_m@mail.ru](mailto:fominykh_m@mail.ru)

**Евстигнеева Людмила Петровна**, д.м.н. [Lyudmila P. Evstigneeva, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4010-1888>; eLibrary SPIN: 2228-0470; e-mail: [levstigneyeva@mail.ru](mailto:levstigneyeva@mail.ru)

## ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 28.11.2023. Одобрена к публикации: 01.12.2023.

## ЦИТИРОВАТЬ:

Фоминых М.И., Евстигнеева Л.П. Обзор существующих рекомендаций по перерыву в лечении/отмене бисфосфонатов // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 8-13. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13146>

## TO CITE THIS ARTICLE:

Fominykh MI, Evstigneeva LP. Review of recommendations for bisphosphonate treatment interruption/discontinuation. *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(4):8-13. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13146>