

ДЕПРЕСКРАЙБИНГ БИСФОСФОНАТОВ В ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА У ПОЖИЛЫХ

© Е.Н. Дудинская^{1*}, И.П. Малая^{1,2}¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Термин «депрескрайбинг» (de-prescribe) дословно означает «отмена назначений». В современной литературе депрескрайбинг представлен как плановый и контролируемый процесс снижения дозы или прекращения приема лекарственных средств (ЛС), которые потенциально могут причинить вред пациенту и/или не приносят ему пользы. Целевой популяцией для депрескрайбинга являются лица пожилого и старческого возраста, так как старческий возраст и ограниченная продолжительность жизни сами по себе служат поводом для попытки снижения лекарственной нагрузки и ее оптимизации. Однако в отношении медикаментозной терапии остеопороза понятие депрескрайбинга в мировой литературе обсуждается довольно скудно, несмотря на возможные серьезные побочные эффекты лечения остеопороза в старшей возрастной группе.

В представленном обзоре приведены данные малочисленных клинических исследований и систематических обзоров, описывающих депрескрайбинг антиостеопоротических препаратов из бисфосфонатов (БФ), причины их отмены и ее последствия для лиц пожилого и старческого возраста с остеопорозом, а также анализ клинических рекомендаций по остеопорозу, как отечественных, так и зарубежных, в отношении оптимизации фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста применительно к депрескрайбингу БФ. Обсуждаются используемые в мировой гериатрической практике инструменты для депрескрайбинга медикаментозной терапии у лиц пожилого и старческого возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; бисфосфонаты; депрескрайбинг; нежелательные побочные реакции; пожилой возраст.

DEPRESCRIBING BIPHOSPHONATES IN THE OSTEOPOROSIS TREATMENT IN OLDER PEOPLE

© Ekaterina N. Dudinskaya^{1*}, Irina P. Malaya^{1,2}¹Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The term deprescribing (de-prescribe) means the abolition of appointments. In the modern researches, deprescribing is presented as a planned and controlled process of dose reduction or drug cessation, which can potentially harm the patient and/or does not benefit the patient. The target population for deprescribing is the older people, as old age and limited life expectancy are themselves reasons to try to reduce and optimize the drug load. Frailty syndrome or dementia, decreased kidney function and comorbidity are expected to coexist with polypragmasy and inconsistent appointments of different specialists. In foreign and domestic scientific studies there are manuals and recommendations on deprescribing of various groups of drugs for the elderly and seniors: proton pump inhibitors, sugary drugs, psychotropic drugs and others. However, with regard to osteoporosis drug therapy, the concept of deprescribing is debated rather sparingly, despite the possible serious side effects of osteoporosis treatment in the older age group.

The review presents data from small clinical studies and systematic reviews describing deprescribing antiosteoporotic drugs from the bisphosphonate group, the reasons for their withdrawal and its consequences for the elderly and seniors with osteoporosis, as well as the analysis of tools for optimizing pharmacotherapy in elderly and seniors with respect to deprescribing of bisphosphonates.

KEYWORDS: osteoporosis; bisphosphonates; deprescribing; adverse event; old age.

Общемировой тенденцией в конце XX — начале XXI века стало существенное изменение возрастного состава населения, что заключается прежде всего в увеличении доли пожилого населения и является прямым результатом значительного увеличения средней продолжительности жизни [1]. Среди основных факторов, приведших к такому результату, следует отметить длительное отсутствие глобальных войн, победу над особо

опасными инфекциями, существенное улучшение качества жизни, бурное развитие новых медицинских технологий, обеспечивающих успешное лечение многих заболеваний.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2015 г.: «За период с 2000 по 2050 гг. доля населения мира в возрасте старше 60 лет удвоится: примерно с 11 до 22%. Ожидается, что абсолютное



число людей в возрасте 60 лет и старше возрастет за этот же период с 605 миллионов до 2 миллиардов человек» [2]. В то же время увеличилась и максимальная продолжительность жизни. Например, только в Японии зарегистрировано около 32 тыс. человек, чей возраст превышает 100 лет, при этом их число за последние годы увеличилось более чем на треть [2].

Так как население стремительно «взрослеет», то повышается и интерес к возраст-ассоциированным заболеваниям и гериатрическим синдромам. Гериатрический синдром — многофакторное возраст-ассоциированное клиническое состояние, ухудшающее качество жизни, повышающее риск неблагоприятных исходов (смерти, зависимости от посторонней помощи, повторных госпитализаций, потребности в долгосрочном уходе) и функциональных нарушений [3]. Остеопороз относят к возраст-ассоциированным заболеваниям, и к гериатрическим синдромам. Это заболевание иногда называют «бесмолвной эпидемией», так как пациенты зачастую даже не подозревают, что у них произошли драматические изменения в костной ткани [4]. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — переломами тел позвонков и костей периферического скелета, что приводит к большим материальным затратам в области здравоохранения, высокому уровню нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность [5].

Согласно результатам российского исследования ЭВКАЛИПТ (Эпидемиологическое исследование распространенности гериатрических синдромов и возраст-ассоциированных заболеваний у Пожилых людей в регионах Российской Федерации с разными климатическими, экономическими и демографическими характеристиками), в которое включили 4308 пожилых людей в возрасте ≥ 65 лет из 11 регионов Российской Федерации остеопороз играет важную роль в процессах потери автономности и утраты функционального статуса в российской популяции пациентов пожилого и старческого возраста. В рамках исследования указания в анамнезе на наличие остеопороза зарегистрированы в медицинской документации только у 11,8%, а на низкоэнергетические переломы — у 17,3% пациентов. Пациенты с остеопорозом были старше, ниже ростом, имели ниже массу тела и ИМТ, среди них преобладали женщины, у них был выше индекс коморбидности Charlson. По результатам комплексной гериатрической оценки, у пациентов с остеопорозом были ниже скорость ходьбы, сила сжатия кисти, величина индекса Бартел, сумма баллов по шкале инструментальной функциональной активности Лоутона, краткой шкале оценки питания MNA и краткой батарее тестов физического функционирования. В этой группе выше оказались суммы баллов по Гериатрической шкале депрессии и скрининговой шкале старческой астении «Возраст не помеха». Установлено, что остеопороз был ассоциирован почти со всеми гериатрическими синдромами, из которых чаще всего у пациентов с остеопорозом встречались хронический болевой синдром (95% пациентов), базовая зависимость в повседневной жизни (71%), синдром старческой астении (68%), когнитивные нарушения (65%), инструментальная зависимость в повседневной жизни (58%), вероятная депрессия (57%) и недержание мочи (57%). Пациенты с остеопорозом принимали большее количество ЛС.

Вероятность выявления остеопороза у лиц старше 65 лет была выше у женщин и при наличии таких гериатрических синдромов как падения за предшествующий год, хронический болевой синдром, мальнутриция, недержание мочи, вероятная депрессия [6]. Среди пациентов, получавших лечение остеопороза, 91,4% принимали витамин D и дополнительный кальций, 4,7% — антирезорбтивную терапию, 0,4% — костную анаболическую терапию и 3,5% — комбинацию антирезорбтивной и анаболической терапии.

Таким образом, антирезорбтивную и/или костную анаболическую терапию получали менее 10% пациентов с остеопорозом.

Учитывая, что остеопороз и остеопоротические переломы становятся причинами смертности, способствуют увеличению частоты госпитализаций и затрат на лечение, необходимость терапии и профилактики остеопороза в любом возрасте не вызывает сомнений. В связи с тем, что риск повторных падений и переломов наиболее высок в течение первого года после перенесенного низкоэнергетического перелома, многие клинические рекомендации подчеркивают важность их вторичной профилактики. Соответственно, при оценке эффективности лечения остеопороза по количеству переломов, которых удалось избежать, и количеству пациентов, которых необходимо пролечить, для того чтобы избежать одного перелома, оказывается, что у пациентов со старческой астенией лечение остеопороза может быть эффективнее, чем у более молодых пациентов [7]. В целом возраст сам по себе не является противопоказанием для лечения остеопороза или показанием для депрескрайбинга.

При выборе цели и вариантов лечения остеопороза у пациентов пожилого и старческого возраста необходимо принимать во внимание состояние их когнитивных функций, функциональный статус, сопутствующие заболевания, качество жизни, длительность лечения и ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ) [3].

Учитывая, что для наступления профилактического эффекта необходимо применение БФ минимум в течение года, распространенность полипрагмазии и высокий риск развития нежелательных побочных реакций (НПР) у пациентов пожилого и старческого возраста, в реальной клинической практике вопрос о назначении препаратов для лечения остеопороза у пациентов с коморбидностью, наличием старческой астении, ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, далеко не всегда имеет очевидное решение.

Поэтому персонализация подходов в определении целей лечения конкретных пациентов и необходимости приема ЛС заключается в том, чтобы свести к минимуму риск НПР, при этом повышая приоритет безопасности по сравнению с потенциальными долгосрочными преимуществами лечения.

Настоящий обзор посвящен анализу данных малочисленных клинических исследований и систематических обзоров, описывающих депрескрайбинг антиостеопоротических препаратов из группы бисфосфонатов, причины их отмены и ее последствия для лиц пожилого и старческого возраста с остеопорозом, а также анализу инструментов для оптимизации фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста применительно к депрескрайбину бисфосфонатов.

ПРОЦЕДУРА ДЕПРЕСКРАЙБИНГА

Для контроля и коррекции полипрагмазии у пожилого пациента используется процедура депрескрайбинга. Депрескрайбинг (от англ. *de-prescribe* — отмена назначений) — это планируемый и контролируемый процесс снижения дозы ЛС или прекращения приема препаратов, которые могут вызывать НПР и/или не оказывают каких-либо дополнительных положительных эффектов [8]. Основные цели депрескрайбинга: снижение лекарственной нагрузки, снижение риска падений, сохранение или улучшение когнитивных функций, снижение риска госпитализации и летального исхода, сохранение функционального статуса и независимости пожилого пациента, то есть улучшение или поддержание качества жизни. Говоря о депрескрайбинге, необходимо определить понятие нерациональных назначений или так называемых потенциально нерациональных лекарственных средств (ПНЛС). Считается, что назначение потенциально нерационально, когда риск от его применения превышает ожидаемую пользу. Это может быть связано как с избыточностью назначений, так и с нерациональным выбором самого ЛС, дозировки, режима дозирования и длительности приема, а также с сочетанием ЛС между собой. Неоправданно низкая доза, слишком короткий или слишком длинный курс лечения также делают назначение правильно выбранного ЛС нерациональным [8]. При проведении депрескрайбинга ПНЛС врач должен определить, какой именно препарат необходимо (или возможно) отменить, в каком режиме (ступенчато или одномоментно), и что и как контролировать после депрескрайбинга.

ДЕПРЕСКРАЙБИНГ АНТИОСТЕОПОРОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Депрескрайбинг антиостеопоротической терапии В зарубежной и отечественной научной литературе встречаются руководства и клинические рекомендации по депрескрайбину различных групп препаратов для лиц пожилого и старческого возраста: ингибиторов протонной помпы, сахароснижающих препаратов, психотропных и некоторых других препаратов [9, 10, 11, 12, 13]. Однако в отношении медикаментозной терапии остеопороза понятие депрескрайбинга обсуждается довольно скудно, несмотря на возможные серьезные побочные эффекты лечения в старшей возрастной группе, а также на относительно длительные сроки лечения, необходимые для достижения профилактического и терапевтического эффектов. Малочисленные данные касаются в основном антирезорбтивных препаратов из группы БФ, которые зачастую используются в качестве препаратов первой линии в лечении остеопороза и в его профилактике, снижая риск переломов [5]. Встраиваясь в структуру кости, БФ, такие как алендроновая, золедроновая и ибандроновая кислоты, накапливаются в костной ткани и имеют длительный период полувыведения, за счет чего их эффект сохраняется даже после прекращения введения препарата [14, 15].

Несмотря на то, что БФ не метаболизируются в организме и имеют минимальный риск фармакокинетических лекарственных взаимодействий, не имеют антихо-

линергического потенциала, применение этой группы препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста связано с повышением частоты нежелательных лекарственных реакций, увеличением стоимости лечения и повышением общей лекарственной нагрузки. Учитывая распространенность полипрагмазии у пожилых пациентов, назначение каждого ЛС должно быть четко обосновано и иметь определенные терапевтические цели.

Кумуляция БФ позволяет делать перерывы в лечении, так называемые лекарственные каникулы (ЛК), — временное контролируемое прекращение терапии. Такие ЛК обычно рассматривают после 5 лет лечения алендронатом и 3 лет лечения золедроновой кислотой [16]. При этом рекомендовано повторное обследование пациентов через 1–3 года после отмены БФ [16]. Такие «лекарственные каникулы» можно рассматривать как вариант депрескрайбинга.

В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по депрескрайбину БФ при остеопорозе. Соответственно, вопросы рациональности продолжения или прекращения приема БФ в рутинной практике для лиц пожилого и старческого возраста с остеопорозом остаются открытыми.

Проблемы депрескрайбинга БФ проанализированы в двух систематических обзорах: одном обзоре клинических исследований и одном обзоре клинических руководств (КР) по остеопорозу. Кроме того, отдельные критерии по отмене БФ представлены в рамках инструментов для контроля и оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов, а именно критериях STOPP/START и консенсусе STOPPFail.

ДЕПРЕСКРАЙБИНГ БИСФОСФОНАТОВ : ДАННЫЕ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА

На сегодняшний день опубликовано всего 2 систематических обзора клинических исследований по депрескрайбину БФ у пациентов с остеопорозом.

В систематическом обзоре 2021 г. проанализированы данные 18 исследований, опубликованных в период с 1997 по 2020 гг., включавших женщин с постменопаузальным остеопорозом [17].

Девять исследований были рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ), одно представляло собой пост-хок анализ РКИ, 4 — проспективные когортные исследования и 5 — ретроспективные когортные исследования. Обзор включал и хорошо известные исследования FLEX, HORIZON-PFT, Alendronate Phase III, VERT-NA и TRIO.

В рамках представленных исследований основными причинами отмены БФ были НПР, например, побочные эффекты со стороны ЖКТ (боль в животе, тошнота, диарея, эзофагиты, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки), гипертензия, повышенный уровень креатинина, госпитализация. При анализе результатов исследований не обсуждались гериатрические причины депрескрайбинга, например, маломобильность, ухудшение функционального или когнитивного статуса и др.

В целом, БФ отменяли после 2–7 лет терапии, при этом контрольное измерение МПК проводили в период от полугода до 5 лет после отмены БФ. Достоверное снижение

МПК после отмены отмечено в 9 из 10 исследований, в которых проводили такой анализ. Риск переломов после отмены БФ оказался неоднозначным: в 6 РКИ не было зарегистрировано повышения риска остеопоротических переломов после отмены БФ. И, напротив, метаанализ 4 РКИ показал повышение риска вертебральных переломов в 2 раза (ОШ 2,04 (95% ДИ, 1,39–2,99)). Результаты двух больших когортных исследований не показали повышения риска вертебральных переломов, а другие 2 исследования указали на повышенный риск после отмены БФ.

Авторами были проанализированы независимые предикторы снижения МПК и риска переломов после отмены БФ — избыточная масса тела или набор массы тела в период ЛК, а также старческий возраст [17].

ДЕПРЕСКРАЙБИНГ БФ В МИРОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВАХ

В 2023 г. опубликован систематический обзор, в котором проанализированы 42 клинических руководства (КР) по остеопорозу, опубликованные в разных странах. Большинство из них касались постменопаузального остеопороза, 15 были посвящены остеопорозу у мужчин, а 2 — институтизированным пожилым людям [18]. В 32 КР включены рекомендации по прекращению лечения БФ, а остальные 10 КР таковых не содержали.

Рекомендации по отмене БФ можно разделить на 2 группы:

1. рассматривающие отмену БФ как ЛК при длительной терапии;
2. рассматривающие отмену БФ в связи с параметрами здоровья пациентов, не связанными, собственно, с остеопорозом и переломами.

В первой группе было 24 КР, которые содержали практические рекомендации и довольно подробное описание показаний для депрескрайбинга БФ. Возможность начала ЛК определялась рядом факторов, включая МПК, наличие повторных переломов и их локализацию, а также степень риска переломов. В 11 КР рекомендуемая продолжительность ЛК составила от 1 до 5 лет. В 3 КР рекомендуется возобновить терапию раньше, если возникли новые переломы или если риск переломов увеличился. В 11 КР предлагалось принимать решение о возобновлении терапии БФ на основе оценки состояния пациента (например, с помощью оценки риска перелома по FRAX, клинических данных, измерения МПК или маркеров костного обмена). В 2 КР рекомендовано повторное обследование пациентов в период ЛК, однако его сроки и объем не описаны. Еще 5 КР не имеют детального описания обследования и критериев возобновления терапии БФ [18]. В 27 КР из всех 42 не рекомендовали рассматривать ЛК вовсе у пациентов с высоким риском переломов, с низким показателем МПК, при наличии сопутствующих заболеваний, с переломами в анамнезе или в пожилом возрасте.

Во второй группе КР, в которых отмену БФ рассматривали в связи с общим состоянием здоровья пациента, всего в одном КР уточнялось, что отмена ЛС возможна, если это приведет к улучшению состояния здоровья пациента и должна быть рассмотрена в индивидуальном порядке. К сожалению, более детальных рекомендаций по дальнейшим шагам в депрескрайбинге БФ в этом КР не приведено [18].

В другом КР предлагается рассмотреть вопрос об отмене ЛС для пациентов с более короткой ОПЖ, чем ожидаемое время наступления эффекта от терапии (<1 года) с целью исключения НПР.

Отдельно проанализировано наличие дополнительных факторов возможных НПР и ПНЛС перед началом терапии БФ. Так, в 40 КР рекомендовано проведение оценки риска переломов по алгоритму FRAX. В 13 КР рекомендуется учитывать общее состояние здоровья с учетом ОПЖ, наличие сопутствующих заболеваний, синдрома старческой астении или полипрагмазии. В 1 КР было указано, что у лиц с низкой ОПЖ риск переломов обычно меньше, чем у лиц с большей ОПЖ, в то время как другое КР рекомендовало не начинать лечение БФ, если у пациента ограниченная ОПЖ (менее 1 года). Кроме того, в одном КР по остеопорозу у институтизированных пожилых лиц рекомендовано учитывать такие факторы, как возраст, функциональный статус, наличие дисфагии, функцию почек, когнитивные функции. Также упоминается, что у маломобильных лиц, прикованных к постели или с плохим прогнозом выживаемости, риск побочных эффектов от лечения БФ выше, чем польза [18].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ОСТЕОПОРОЗ» МИНЗДРАВА РОССИИ, 2021 Г.

В российских клинических рекомендациях по остеопорозу от 2021 г. имеется рекомендация о возможном начале ЛК на период 1-2 года у пациентов с остеопорозом без патологических переломов при достижении клинического эффекта терапии (МПК до $-2,0$ SD по Т-критерию в шейке бедренной кости и отсутствие новых переломов) с последующим динамическим наблюдением без подробного описания параметров такого наблюдения. Рекомендации также описывают критерии прекращения ЛК: «Снижение МПК до $-2,5$ SD по Т-критерию или при появлении нового принципиального фактора риска» [5]. Однако указаний на персонализированный подход к началу ЛК или полной отмене БФ на основе параметров состояния здоровья пациента, не связанных с остеопорозом, включая гериатрический статус, в российских КР не представлено [5].

ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ И ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОПОРОЗОМ

Почему именно пожилые пациенты так подвержены риску развития НПР? Это связано с возрастными особенностями организма, которые зависят от изменений фармакокинетики и фармакодинамики, а также наличия коморбидности. Соответственно, у такого пациента более высокий риск полипрагмазии, назначения ПНЛС и межлекарственных взаимодействий, в том числе влияющих на костный обмен. Кроме того, гериатрические синдромы, включая старческую астению, сенсорные дефициты (снижение зрения и слуха), когнитивные нарушения, нарушения моторики, дисфагия, маломобильность, социальные и экономические факторы, затрудняют выполнение назначений. У пациента уменьшается базовая и инструментальная активность, он становится зависим от окружающих, снижаются финансовые возможности.

Такой пациент может оказаться менее приверженным лечению. В итоге мы видим более высокую частоту развития НПР.

Как результат для пациентов пожилого и старческого возраста с риском или наличием полипрагмазии и ухудшения гериатрических синдромов рекомендован периодический контроль ЛС. В гериатрической практике разработан целый ряд инструментов для периодического контроля и оптимизации терапии, из которых наиболее распространенными являются критерии Бирса и STOPP/START критерии [3]. Мы проанализировали рекомендации относительно рациональности назначений БФ пациентам пожилого и старческого возраста в ряде наиболее применяемых для гериатрической популяции перечнях и консенсусах, включая критерии Бирса [19, 20], STOPP/START критерии [21, 22], перечень (систему) FORTA [23], консенсусы STOPPFail [24] и STOPPFall [25].

Критерии Бирса

Критерии Бирса впервые опубликованы в 1991 г. С тех пор было выпущено 7 обновлений, последнее из которых — в 2023 г. под эгидой Американского общества гериатров [20]. Критерии содержат перечень ЛС, которые не рекомендованы для назначения лицам пожилого и старческого возраста; ЛС, назначения которых следует избегать при определенных состояниях; ЛС, которые следует применять с осторожностью; перечень специфических лекарственных взаимодействий и ЛС, для которых требуется коррекция дозы при применении у пациентов с нарушением функции почек.

Однако ни в версии 2023 г., ни в более ранних не упоминаются ЛС для лечения остеопороза [19, 20].

STOPP/START критерии и применение бисфосфонатов

STOPP/START критерии (**S**creening **T**ool for **O**lder **P**ersons **P**rescriptions — Инструмент Скрининга Лекарственных Назначений для Пожилых пациентов; **S**creening **T**ool to **A**lert **D**octors to **R**ight **T**reatment — Инструмент Скрининга для Направления Врачей к Правильным Назначениям), как и критерии Бирса, были разработаны в помощь врачу для контроля лекарственных назначений. В отличие от критериев Бирса, этот инструмент содержит не только рекомендации по ЛС, применение которых должно быть ограничено у пожилых пациентов, но и включает рекомендации по контролю «упущенных», но необходимых для пожилого человека назначений [21]. Эти критерии сгруппированы по системам органов, и отдельно выделены группы по механизму действия некоторых ЛС. Раздел Н включает 9 STOPP критериев для опорно-двигательной системы, один из которых посвящен БФ: рекомендуется прекратить пероральный прием БФ у пациентов с недавно перенесенными и текущими заболеваниями верхних отделов ЖКТ (дисфагия, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь, кровотечения из верхних отделов ЖКТ) в связи риском рецидива/обострения эзофагита, язвы/стриктуры пищевода [22].

Прием пероральных препаратов может быть заменен препаратами для внутривенного введения, что позволяет не только снизить вероятность развития НПР, но и уменьшить частоту введения препаратов и лекарственную нагрузку в целом. Иногда наоборот возникает

необходимость заменить препараты для внутривенного введения препаратами для приема внутрь.

В разделе Н START критериев уже 4 из 9 критериев содержат рекомендации о назначении БФ пациентам с постменопаузальным и вторичным остеопорозом. При этом в критерии Н4 представлена рекомендация о назначении антирезорбтивной или анаболической терапии (БФ, терипаратид, деносумаб) пациентам с подтвержденным остеопорозом (Т-критерий МПКТ ниже -2,5 по одной или нескольким локализациям) и/или наличием в анамнезе патологических («хрупких») переломов. Однако назначение терапии рекомендовано только при отсутствии фармакологических или клинических противопоказаний, таких как ограниченная ОПЖ (менее одного года).

Система FORTA (Fit for The Aged)

Система FORTA представляет собой консенсус, разработанный в Германии с целью выявления как ПНЛС, так и пропущенных назначений ЛП для длительного применения у пожилых при наиболее распространенных заболеваниях [23]. Перечень впервые опубликован в 2012 г., и с тех пор выпущено еще 3 обновленных версии. FORTA в версии 2021 г. содержит 299 «строк» и 30 нозологий. FORTA List ранжирует лекарственные препараты при конкретном заболевании от А — «необходимо» до D — «не рекомендовано». В этой системе парентеральные БФ относят к препаратам класса А (Обязательный (рекомендуемый) препарат; четкое преимущество при определении соотношения эффективность/безопасность является доказанным у пожилых пациентов при данном показании), а пероральные — к классу В в связи с вопросами переносимости (препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности). Никаких указаний о необходимой длительности терапии БФ и возможностях депрескрайбинга в этом консенсусе не содержится.

Консенсус STOPPFail

В клинической практике также получил распространение инструмент STOPPFail, разработанный с целью исключения назначения потенциально не рекомендованных ЛС пациентам со старческой астенией и ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни (ОПЖ), для которых приоритетной целью фармакотерапии являются оптимизация качества жизни и минимизация риска НПР. Консенсус STOPPFail разработан в 2017 году и обновлен в 2020 г. Во вторую версию включены 25 критериев для депрескрайбинга [24]. Консенсус STOPPFail применим для пациентов пожилого и старческого возраста (≥ 65 лет), соответствующих всем критериям ниже:

- зависимость в повседневной жизни (необходима помощь при одевании, умывании, прогулках и перемещениях) и/или тяжелое хроническое заболевание и/или терминальная стадия заболевания;
- тяжелая необратимая старческая астения (высокий риск развития острых осложнений и клинического ухудшения состояния);
- по оценке врача, наблюдающего пациента, смерть пациента в течение ближайших 12 месяцев не стала бы неожиданностью.

В разделе G «Мышечно-скелетная система» рекомендуется отмена ЛС, влияющих на минерализацию костей/регулирующих обмен кальция для лечения остеопороза (БФ, стронций, терипаратид, деносумаб) пациентам, соответствующим критериям выше, так как эффективность их в краткосрочной перспективе маловероятна [24].

Консенсус STOPPFall

Консенсус STOPPFall представляет собой инструмент для скрининга назначений ЛП пожилым пациентам с высоким риском падений, опубликован в 2020 г. Это подробные рекомендации по депрескрайбину лекарственных препаратов, увеличивающих риск падений у пациентов старшего возраста. Однако он не содержит рекомендации по лечению остеопороза и, соответственно, по применению БФ.

Надо подчеркнуть, что все представленные выше инструменты контроля и оптимизации фармакотерапии у пациентов старшего возраста являются рекомендательными и не могут быть использованы как прямое указание к назначению или отмене того или иного ЛС. Решение о назначении и отмене фармакотерапии у конкретного пациента требует учета всех особенностей — не только состояния здоровья, но и ряда других нюансов, включая экономические возможности, доступность медицинской помощи, а также предпочтения пациента и лиц, осуществляющих уход.

На основании анализа представленных выше систематических обзоров, клинических рекомендаций и консенсусных документов мы суммировали рекомендации по депрескрайбину БФ в таблице 1.

Таблица 1. Ключевые аспекты депрескрайбинга БФ

Триггеры*	1. Специфичные для БФ a. Ограниченная ОПЖ (<1 года) b. Низкий риск переломов у пациентов длительно получающих БФ** 2. Общие a. Полипрагмазия b. Выраженные когнитивные нарушения или деменция c. Выраженное снижение функции почек d. Низкая приверженность лечению e. Синдром старческой астении f. Старческий возраст
Стратегии депрескрайбинга БФ	1. «Лекарственные каникулы»: прием БФ может быть приостановлен у пациентов, получающих БФ длительно (3–5 лет) и имеющих низкий риск переломов. Необходимо регулярно проводить обследования для контроля МПК и оценки риска переломов. Назначение БФ может быть возобновлено по результатам обследования или при изменении оценки риска переломов. 2. Замена одного ЛС на более безопасную или более удобную для пациента альтернативу также из группы БФ или из другой группы ЛС в связи с: a. развитием НПР, требующих отмены ЛС; b. появлением противопоказаний для назначения пероральных БФ, включая STOPP критерий Н9: «Прекратить пероральный прием БФ у пациентов с недавно перенесенными и текущими заболеваниями верхних отделов ЖКТ (дисфагия, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь, кровотечения из верхних отделов ЖКТ) в связи с риском рецидива/обострения эзофагита, язвы/стриктуры пищевода»; c. удобством введения или предпочтениями пациента; d. назначение альтернативного ЛС может быть выполнено в срок введения очередной дозы отмененного ЛС. 3. Отмена БФ может быть выполнена одномоментно. Ступенчатое снижение дозы не требуется (в связи с длительностью действия БФ и отсутствием данных о синдроме отмены)
Что и когда контролировать после отмены БФ	1. Повторные падения и переломы 2. МПК 3. Риск переломов Запланировать регулярные осмотры с интервалом 1 год после отмены БФ и по мере наступления событий (переломы и падения)

*Триггеры являются только указанием для врача для рассмотрения возможности выполнения депрескрайбинга и не являются показаниями для отмены ЛС.

**Длительность приема БФ до начала ЛК отличается для препаратов группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в клинических рекомендациях есть указания о возможности депрескрайбинга БФ в форме лекарственных каникул, сформированные на основании результатов крупных клинических исследований. Однако вопрос о рациональности терапии БФ или их депрескрайбинга в связи с общим состоянием пациентов старшего возраста, гериатрический статус в клинических исследованиях практически не изучен. Имеющиеся рекомендации по замене одного ЛС для лечения остеопороза на другой основываются на наличии НПР или критериях неэффективности терапии, но не учитывают гериатрические особенности или синдромы пожилого человека. Предложенные в этой статье рекомендации основаны главным образом на консенсусных документах и анализе международных клинических рекомендаций. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для

определения последствий отмены БФ в отношении риска переломов у лиц пожилого и старческого возраста; а также для уточнения последствий продолжения терапии БФ для гериатрического статуса пожилого пациента с остеопорозом.

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. 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

1. Горбунова В.В. Старение населения и его влияние на социально-экономическое развитие современного российского общества // *Научное обозрение. Экономические науки*. — 2019. — №1. — С. 11–15. — URL: <https://science-economy.ru/ru/article/view?id=989>
2. Who.int [Internet]. World Health Organization. [updated 2022 August 1; cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://www.who.int/>
3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // *Российский журнал гериатрической медицины*. — 2020. — №1. — С. 11–46. doi: <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз — от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX—XXI // *Проблемы эндокринологии*. — 2011. — №1. — С. 35–45.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Ж.Е. Белая, К.Ю. Белова, Е.В. Бирюкова, И.И. Дедов, и др. // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — №24(2). — С. 4–47. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
6. Dudinskaya EN, Vorobyeva NM, Onuchina JS, et al. Correction: The association of osteoporosis and geriatric syndromes in the elderly: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT. *Arch Osteoporos*. 2023;18(1):40. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-023-01228-8>
7. Cherubini A, Mangoni AA, O'Mahony D, et al. Optimizing pharmacotherapy in older patients: an interdisciplinary approach. *Eds*. (2023). doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-28061-0>
8. Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие / Д.А. Сычев ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». — М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. — 249 с.
9. Депрескрайбинг сахароснижающих лекарственных средств у пациентов в возрасте 60 лет и старше с сахарным диабетом 2 типа. Согласованное мнение Российских экспертов. В печати. doi: <https://doi.org/10.37586/2686-8636-5-2023-2>
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2020. — Т. 30. — №6. — С. 7–18. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18>
11. Thompson W, McDonald EG. Polypharmacy and Deprescribing in Older Adults. *Annu Rev Med*. 2023;20. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-070822-101947>
12. Liacos M, Page AT, Etherton-Beer C. Deprescribing in older people. *Aust Prescr*. 2020;43(4):114–120. doi: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.033>
13. Золотовская И.А., Дупляков Д.В., Зюзина Т.В., Давыдкин И.Л. Депрескрайбинг антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией старше 60 лет (результаты наблюдательной программы «ГРАНАТ») // *Артериальная гипертензия*. — 2019. — Т. 25. — №3. — С. 267–277. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-3-267-277>
14. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, 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>
15. 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>
16. Villa JC, Gianakos A, Lane JM. Bisphosphonate treatment in osteoporosis: optimal duration of therapy and the incorporation of a drug holiday. *HSS J*. 2016;12(1):66–73. doi: <https://doi.org/10.1007/s11420-015-9469-1>
17. Lamarre M, Marcotte M, Laurin D, et al. Discontinuation of bisphosphonates in seniors: a systematic review on health outcomes. *Arch Osteoporos*. 2021;15;16(1):133. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-021-01000-w>
18. Jepsen DB, Bergen ES, Pan J, van Poelgeest E, et al. Recommendations on deprescribing of bisphosphonates in osteoporosis guidelines: a systematic review. *Eur Geriatr Med*. 2023;14(4):747–760. doi: <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00820-y>
19. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA division of geriatric medicine. *Arch Intern Med*. 1991;151(9):1825–32.
20. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>
21. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46:72–83
22. Parodi López N, Belfrage B, Koldestam A, et al. Revisiting the inter-rater reliability of drug treatment assessments according to the STOPP/START criteria. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(2):832–842. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.15530>
23. Pazan F, Weiss C, Wehling M. FORTA. The FORTA (Fit for The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging*. 2022;39(3):245–247. doi: <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00922-5>

24. Curtin D, Gallagher P, O'Mahony D. Deprescribing in older people approaching end-of-life: development and validation of STOPPFrail version 2. *Age Ageing*. 2021;50(2):465-471. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa159>

25. Seppala LJ, Petrovic M, Ryg J, et al. STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a Delphi study by the EuGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. *Age Ageing*. 2021;50(4):1189-1199. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa249>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]

***Дудинская Екатерина Наильевна**, д.м.н. [Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD,]; адрес: Россия, 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16 [address: 16, 1-st Leonova Street, 129226 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; Researcher ID: AAO-8351-2021; Scopus Author ID: 55308206900; eLibrary SPIN: 4985-6315; e-mail: katharina.gin@gmail.com

Малая Ирина Павловна, к.м.н. [Irina P. Malaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16 [address: 16, 1-st Leonova Street, 129226 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5964-5725>; Researcher ID: AAO-8351-2021; Scopus Author ID: 57218705086; eLibrary SPIN: 7839-8835

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 17.01.2024. Одобрена к публикации: 17.04.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дудинская Е.Н., Малая И.П. Депрескрайбинг бисфосфонатов в терапии остеопороза у пожилых // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 26-33. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13155>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dudinskaya EN, Malaya IP. Deprescribing bisphosphonates in the osteoporosis treatment in older people. *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(4):26-33. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13155>