

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БИСФОСФОНАТАМИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ПРЕИМУЩЕСТВА, ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И РИСКИ



© С.Ю. Шкиреева^{1*}, О.М. Лесняк^{2,3}

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия

Бисфосфонаты являются основным классом препаратов для лечения остеопороза. На протяжении последних 20 лет обсуждается вопрос о том, как долго следует проводить лечение бисфосфонатами и можно ли назначать препараты этой группы пожизненно пациентам, имеющим высокий риск перелома. Остается плохо изученной проблема сохранения эффективности и возможного ускользания эффекта бисфосфонатов, а также их безопасность при длительном приеме. Кроме того, в отношении длительной терапии бисфосфонатами данные реальной клинической практики демонстрируют очень низкую приверженность пациентов к лечению. Вместе с тем в наблюдательных исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с высоким риском переломов лечение бисфосфонатами на протяжении более чем 10 лет без инициации «лекарственных каникул» может быть эффективным. При этом чем дольше продолжается прием бисфосфонатов и чем позднее иницируются «лекарственные каникулы», тем ниже риски переломов проксимального отдела бедренной кости и клинических переломов позвонков. Однако продолжительность непрерывной терапии бисфосфонатами каждого пациента остается на усмотрение врача и устанавливается в каждом конкретном случае индивидуально, основываясь на соотношении риска и пользы с учетом наличия у пациента факторов риска переломов и коморбидных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; длительная терапия; бисфосфонаты.

LONG-TERM TREATMENT WITH BISPHOSPHONATES IN CLINICAL PRACTICE: ADVANTAGES, MAIN PROBLEMS AND RISKS

© Svetlana U. Shkireeva^{1*}, Olga M. Lesnyak^{2,3}

¹Scientific and Research Rheumatology Institute n.a. V.A. Nasonova, Moscow, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg State Healthcare Institution "Clinical Rheumatology Hospital #25", Saint-Petersburg, Russia Abstract

Bisphosphonates are the main class of drugs for treatment osteoporosis (OP) and other diseases with increased bone resorption, as bisphosphonates are very effective in reducing risk of fracture. The problem of maintaining the effectiveness and possible loss of effect of bisphosphonates, as well as their safety during long-term use, remains actual Long-term therapy with bisphosphonates and its effects has been discussed over the past 20 years, as the risk of osteoporotic fracture may stay high in patients with presence of irreducible risk factors (continuous use of glucocorticoids etc.) despite ongoing anti-osteoporotic therapy. Real clinical practice demonstrates very low patient adherence to treatment with bisphosphonates. However, observational studies have showed that treatment with bisphosphonates for more than 10 years without initiating a drug holiday can be effective for patients at high risk of fracture. Moreover, the longer therapy with bisphosphonates is continued and the later the "drug holiday" is initiated, the lower the risks of fractures of the proximal femur and clinical vertebral fractures. However, the duration of continuous bisphosphonate therapy for each patient remains at the decision of the physician and is determined individually in each case, based on the risk-benefit ratio, taking into account the patient's risk factors for fractures and comorbid diseases.

KEYWORDS: osteoporosis; long-term therapy; bisphosphonates.

ВВЕДЕНИЕ

Бисфосфонаты являются основным классом препаратов, применяемых для лечения остеопороза (ОП) и других заболеваний, характеризующихся повышенной резорбцией кости, поскольку обладают неоспоримой эффективностью в отношении снижения рисков переломов, что послужило поводом для включения этой группы препаратов в российские и зарубежные клинические рекомендации по остеопорозу [1, 2].

К настоящему времени в соответствии с данными, полученными в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ), продолжительность терапии бисфосфонатами органичивается десятью годами для алендроната и шестью для золедроновой кислоты. Вместе с тем на протяжении последних 20 лет обсуждается вопрос о том, как долго следует проводить лечение бисфосфонатами и можно ли назначать препараты этой группы пожизненно пациентам, имеющим высокий риск перелома, поскольку при наличии сниженной минеральной



плотности костной ткани (МПК) и других неустраняемых факторов риска, таких как длительный прием глюкокортикоидов, вероятность развития остеопоротического перелома сохраняется. Остается плохо изученной проблема сохранения эффективности и возможного ускользания эффекта бисфосфонатов, а также их безопасность при длительном приеме. На эти вопросы, включая также приверженность пациентов длительной терапии бисфосфонатами, лежащими за пределами рамок РКИ, могут ответить наблюдательные исследования в реальной клинической практике.

Это определило цель данного обзора — изучить литературу, посвященную длительному лечению бисфосфонатами в реальной клинической практике.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ

Несмотря на убедительные доказательства высокой эффективности и относительной безопасности длительной терапии бисфосфонатами у пациентов с высоким риском остеопоротического перелома, данные реальной клинической практики демонстрируют очень низкую приверженность этому лечению. Так, часть пациентов с высоким риском ОП перелома либо не получает от врача должных рекомендаций по лечению ОП, либо, в тех ситуациях, когда такая антиостеопоротическая терапия назначается, она остается бесконтрольной, в связи с чем более половины больных как правило ее самостоятельно прерывают [3].

В основе низкой приверженности лечению ОП — недостаточная информированность пациента о самом заболевании и его последствиях, страх побочных эффектов, финансовые ограничения, а также сомнения в отношении эффективности долгосрочной терапии ОП. Так, в исследовании Ю.А. Сафоновой и соавт. [3] среди 1080 пациентов в возрасте 50 лет и старше с первичным ОП было показано снижение приверженности пациентов к терапии ОП на 59% в течение первого года, причем практически половина из них отказались от приема препаратов уже в первые 6 месяцев терапии. К концу второго года число приверженных пациентов сократилось до 9,7%, а к концу третьего года — до 1,6%. Основными причинами отказа пациентов от терапии были: сомнения в необходимости назначенного лечения — 23,1%, стоимость лечения — 12,5%, развитие побочных эффектов — 6,9%.

Аналогичные данные были получены в исследовании О.А. Добровольской и соавт. [4] среди 178 женщин в возрасте 50 лет и старше с ОП переломом в анамнезе. В течение первого года после перелома прерывали назначенную терапию по поводу ОП 58% пациентов, при этом 18% женщин отменили ее самостоятельно в течение первых 4 месяцев лечения. Причинами прекращения терапии послужили также высокая стоимость препаратов, по мнению больных, и недостаточная информированность о целях лечения.

Несколько зарубежных исследований, оценивавших приверженность пациентов к антиостеопоротической терапии, также показали, что в течение первого года лечения большинство больных прерывали лечение по поводу остеопороза, несмотря даже на наличие уже перенесенного остеопоротического перелома (в том числе перелома проксимального отдела бедренной кости) [5, 6].

Исследование Adami et al. (2020 г.), проведенное среди 73 800 женщин, получавших терапию бисфосфонатами в течение 4 лет, показало, что за весь период наблюдения 26 281 (35,6%) пациенток прерывали прием бисфосфонатов на более чем 12 месяцев, при этом больше всего женщин прерывали лечение в первые 2 года от начала терапии. Среди тех, кто прервал лечение, 87,6% больше к нему не вернулись в течение всего периода наблюдения, а 12,3% возобновили прием бисфосфонатов в связи со снижением МПК при повторном проведенной денситометрии или развитием низкоэнергетического перелома [7].

Другой проблемой реальной клинической практики является неназначение или несвоевременное назначение антиостеопоротической терапии пациентам, имеющим высокие риски ОП перелома, например, перелом в анамнезе. Так, в нашем исследовании среди 197 пациенток с системной красной волчанкой, находящихся в пери- и постменопаузе, диагноз ОП был установлен лишь у каждой третьей, в то время как более половины женщин (54,8%) имели достаточно критериев для диагностики ОП. При этом антиостеопоротическая терапия (бисфосфонаты в сочетании с препаратами кальция и витамина D) была назначена лишь 33 (17,8%) пациенткам [3].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КАНИКУЛЫ»

Накопленный в последние десятилетия большой научный и клинический опыт в отношении длительной терапии остеопороза продемонстрировал неоспоримую пользу назначения бисфосфонатов на пролонгированной основе у пациентов с высоким риском переломов. В то же время максимальная продолжительность терапии, пожизненное назначение бисфосфонатов, возможность ускользания эффекта этой группы препаратов при длительном их применении и целесообразность перерывов в лечении (так называемых лекарственных каникул) продолжают обсуждаться в клинических и научных сообществах.

Так, обсуждается возможность длительной непрерывной терапии бисфосфонатами у пациентов с высоким риском переломов позвонков или очень низкими значениями МПК [8]. Однако опубликованные к настоящему времени данные контролируемых исследований ограничиваются десятью годами для алендроната [8, 9] и шестью для золедроновой кислоты [10]. Кроме того, известно, что в клинических исследованиях часто применяются довольно жесткие критерии включения/исключения, из-за чего участники рандомизированных испытаний не всегда соответствуют тому контингенту, который наблюдается в общей популяции. В связи с этим большой интерес представляют наблюдения длительного приема бисфосфонатов в реальной клинической практике.

В исследовании K. Iba et al. (2020 г.) среди 55 женщин с постменопаузным ОП, наблюдавшихся амбулаторно и получавших непрерывно в течение 10 лет терапию пероральными бисфосфонатами (алендронат или ризедронат), был показан прирост МПК в позвоночнике в течение всего периода терапии, в то время как в общем

показателе бедра отмечался некоторый рост этого показателя лишь в течение первых двух лет с последующим снижением на протяжении оставшихся 8 лет терапии. При этом МПК в лучевой кости у пациенток оставалась без изменений в течение всего периода лечения. За время лечения в этой группе развилось 6 низкоэнергетических переломов, включая переломы позвонков у 4 женщин, 1 перелом проксимального отдела бедренной кости и один перелом костей голени [11]. Каких-либо тяжелых нежелательных реакций ни у одной из пациенток в наблюдаемой группе не развилось. Авторы исследования сделали вывод, что длительная непрерывная терапия постменопаузного ОП пероральными бисфосфонатами продолжительностью 10 лет без инициации «лекарственных каникул» эффективна и является относительно безопасной. В то же время данные по снижению МПК в бедре и 6 переломов на фоне лечения заставляют задуматься о необходимости переключения пациентов, получающих длительную терапию бисфосфонатами, на другие схемы лечения по прошествии 10 лет.

В исследовании D.E. Powell et al. (2023 г.) среди 213 женщин в постменопаузе в возрасте $61,1 \pm 7,1$ года, принимавших бисфосфонаты в течение 3 и более лет и при этом продолживших наблюдение в течение 1–2 лет после отмены этой группы препаратов, было показано что на фоне лечения у 32,1% женщин отмечалось значимое увеличение МПК в шейке бедра ($\geq 4\%$) и у 57,1% — в позвоночнике ($\geq 5\%$). При этом женщины, ответившие на терапию, имели исходно более низкие показатели МПК во всех измерениях. После отмены бисфосфонатов среди пациенток, ответивших на терапию, в каждом третьем случае (37,5%) отмечалось значимое снижение МПК в шейке бедра, в то время как среди женщин, не ответивших на терапию, значимое снижение МПК в шейке бедра отмечалось лишь в 14,2% случаев. При этом в течение 1,5 года после отмены у женщин, ответивших на терапию, МПК в шейке бедра оставалась на более высоком уровне по сравнению с исходными значениями [12].

В исследовании Troncoso-Marino A. и соавт. среди 3680 женщин (средний возраст 74 ± 9 лет), получавших терапию бисфосфонатами не менее 5 лет, авторы условно выделили группу пациенток с высоким риском переломов (пациентки с наличием перелома в анамнезе и/или получающие терапию ингибиторами ароматазы и/или принимающие глюкокортикоиды), которым рекомендовали продолжить терапию бисфосфонатами в течение еще двух лет (до 7 лет терапии суммарно). При этом семейные врачи, осуществлявшие курацию пациенток, самостоятельно принимали решение о продолжении или отмене терапии бисфосфонатами, руководствуясь рекомендациями исследователей по определению риска перелома. В результате в группе с высоким риском переломов (663 человека): 280 женщин продолжили получать бисфосфонаты еще в течение 2 лет (до 7 лет непрерывной терапии); 292 пациенткам, несмотря на высокий риск переломов, бисфосфонаты по тем или иным причинам были отменены; еще 53 пациентки умерли и 38 переехали в другие регионы. В группе пациенток с низким риском переломов 948 человек продолжили терапию бисфосфонатами более 5 лет (до 7 лет терапии), а у 2069 женщин она была отменена. В группе пациенток

с высоким риском переломов, прервавших терапию бисфосфонатами по прошествии 5 лет приема, частота новых переломов на протяжении всего периода наблюдения не различалась по сравнению с пациентками, также имевшими высокий риск переломов и продолжившими при этом терапию бисфосфонатами до 7 лет суммарно. При этом в группе пациенток с низким риском переломов у женщин, продолживших прием бисфосфонатов, частота всех остеопоротических переломов и переломов позвонков была значимо выше, чем у отменивших бисфосфонаты. Однако полученные результаты в данном исследовании представляются спорными, поскольку среди пациенток, продолживших терапию бисфосфонатами, были в основном женщины с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой, то есть имевшие исходно более высокий риск остеопоротического перелома, в связи с чем определение таких пациенток в группу «низкого риска перелома» является весьма относительным. Важным выводом данного исследования является тот факт, что с развитием новых переломов были ассоциированы количество принимаемых других лекарственных препаратов и наличие коморбидных заболеваний у женщин как с низким, так и с высоким риском переломов [13].

Другой вопрос, который сегодня широко обсуждается, — целесообразность перерыва в лечении бисфосфонатами по прошествии 5 лет.

Исследование J.R. Curtis et al. (2020 г.) проведено среди 81 427 женщин в возрасте от 65 лет и старше, наблюдавшихся амбулаторно и получавших терапию бисфосфонатами (алендронат, ризедронат, золедронат, пероральный ибандронат) не менее 3 лет. Абсолютное большинство из них получали терапию алендронатом (73%). У 28% был рекомендован перерыв в терапии бисфосфонатами. Пик по количеству пациенток, прервавших терапию, пришелся на четвертый год терапии. Пациентки, ушедшие на «лекарственные каникулы», имели меньший индекс коморбидности по сравнению с продолжившими прием бисфосфонатов. При этом пациентки, уже перенесшие ранее остеопоротический перелом, были менее склонны к перерыву в антиостеопоротической терапии. Риск перелома бедра после прекращения приема алендроната увеличился на 27% по сравнению с теми, кто продолжил терапию этим препаратом; также в этой группе была выше частота переломов плечевой кости и клинически манифестных переломов позвонков. Аналогичные результаты были получены и в группе женщин, принимавших ризедронат. В то же время перерывы в приеме золедроната и ибандроната не ассоциировались с повышением риска остеопоротических переломов [14]. Авторы исследования сделали вывод, что длительная терапия бисфосфонатами не только не сопровождалась «ускользанием эффекта», а наоборот, двух летний перерыв по прошествии более чем 3 лет терапии, приводил к существенному росту риска переломов. В другом исследовании этих авторов среди 9063 постменопаузальных женщин в возрасте от 60 до 78 лет, получавших терапию бисфосфонатами (алендронатом или ризедронатом) в течение не менее 2 лет и прервавших лечение на более чем 12 месяцев, было показано, что чем позже у пациентки инициировались «лекарственные каникулы» и чем дольше она

получала антиостеопоротическую терапию, тем ниже был риск перелома бедра [15].

Напротив, A.S. Solting et al. (2021 г.) показали, что пациенты, продолжавшие прием алендроната более 5 лет, имели одинаковые риски развития всех остеопоротических переломов с теми, кто сделал перерыв по прошествии 5-летней терапии [16].

Таким образом, данные клинической практики показывают, что длительная терапия бисфосфонатами (10 лет и более) без инициации «лекарственных каникул» может быть эффективной у пациенток с высоким риском переломов. При этом факторы риска переломов и коморбидные заболевания пациента должны лежать в основе определения продолжительности терапии БФ и необходимости инициации «лекарственных каникул». Чем дольше продолжается прием бисфосфонатов и чем позднее иницируются «лекарственные каникулы», тем ниже риски переломов бедра и клинических переломов позвонков. Однако вопрос о необходимости переключения пациентов, получающих длительную терапию бисфосфонатами, на другие схемы лечения по прошествии 10 лет остается открытым. Развитие новых переломов на фоне терапии БФ, может свидетельствовать о том, что старение кости и снижение качества костной ткани прогрессируют, несмотря на терапию бисфосфонатами, что в свою очередь определяет необходимость поиска новых подходов в терапии ОП.

РИСКИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Одной из главных причин отказа пациентов от антиостеопоротической терапии является возможность развития побочных эффектов, таких как поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, атипичный перелом бедра или остеонекроз челюсти.

Результаты наблюдательных исследований продемонстрировали, что поражение верхних отделов ЖКТ (диспепсия, эрозивный эзофагит, гастро-дуоденальные язвы) возникают у 10-15% пациентов на фоне терапии бисфосфонатами [17]. Вместе с тем такие повреждения могут провоцироваться неверным режимом приема препарата. Так, в исследовании Ю.А. Сафоновой [3] у 6% пациентов нежелательные реакции со стороны ЖКТ ассоциировались с несоблюдением рекомендаций по лечению при выборе таблетированных бисфосфонатов: принятием горизонтального положения, использованием малого количества воды при запивании таблетки или приемом бисфосфоната при наличии симптомов поражения верхних отделов ЖКТ. В большинстве случаев корректировка режима лечения и более детальное объяснение пациенту правил приема таблетированных бисфосфонатов приводили к устранению нежелательных реакций со стороны ЖКТ [3].

Другое возможное серьезное нежелательное явление, описанное на фоне длительной терапии бисфосфонатами, — атипичный перелом бедра, риск которого увеличивается сообразно продолжительности терапии бисфосфонатами [18–21]. Следует отметить, что число фактически развившихся атипичных переломов бедра в наблюдательных исследованиях было несопоставимо низким по сравнению с числом клинически манифест-

ных переломов и переломов проксимального отдела бедренной кости, которые удалось предотвратить терапией бисфосфонатами. Так, применение бисфосфонатов пациентами с высоким риском переломов позволяет предотвратить от 80 до 5000 переломов на каждый потенциально развившийся атипичный перелом бедра, связанный с приемом этой группы препаратов [22].

Еще одним редким побочным эффектом применения бисфосфонатов является медикаментозный остеонекроз челюсти [23], который также ассоциируется с длительностью приема БФ, но встречается крайне редко у пациентов, получающих лечение в дозах, рекомендованных для терапии остеопороза: в 0,001–0,04% случаев, что сопоставимо с его частотой в общей популяции [24–27]. Наличие дополнительных факторов риска в виде химиотерапии по поводу злокачественных новообразований (множественная миелома, рак молочной железы, предстательной железы, легкого, почки или толстой кишки), длительной терапии глюкокортикоидами, сахарного диабета или сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, стенокардия), курения повышает риски развития остеонекроза челюсти на фоне длительной терапии бисфосфонатами [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные реальной клинической практики показывают, что длительная непрерывная терапия бисфосфонатами пациентов с ОП эффективна и относительно безопасна. В наблюдательных исследованиях было продемонстрировано, что чем дольше продолжается прием бисфосфонатов и чем позднее иницируются «лекарственные каникулы», тем ниже риски переломов проксимального отдела бедренной кости и клинических переломов позвонков. Поэтому длительная терапия (10 лет и более) бисфосфонатами оправдана у пациентов с высоким риском переломов, включая низкие значения МПК. Продолжительность непрерывной терапии бисфосфонатами каждого пациента остается на усмотрение врача и устанавливается в каждом конкретном случае индивидуально, основываясь на соотношении риска и пользы.

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. Шкиреева С.Ю. — автор внес существенный вклад в изучение и анализ данных российской и зарубежной медицинской литературы, а также интерпретацию результатов, выполнил написание статьи; Лесняк О.М. — автор внес существенный вклад в изучение и анализ данных российской и зарубежной медицинской литературы, а также интерпретацию результатов, выполнил внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

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

- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4-47
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):3-44
- Сафонова Ю.А., Зубкова И.И., Зоткин Е.Г. Влияние обучающих программ на приверженность пациентов рекомендациям по профилактике и лечению остеопороза // *Российский семейный врач*. 2009;(1):32-35
- Добровольская О.В. и соавт. Приверженность терапии комбинированным препаратом кальция и витамина D при разных режимах дозирования // *Фарматека*. 2011;(10):10-13
- Khosla S, Shane E. A crisis in the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2016; 31:1485-87
- Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR Task Force on Secondary Fracture Prevention. *J Bone Miner Res*. 2012; 27:2039-46
- Adami G, Jaleel A, Curtis JR, et al. Temporal trends and factors associated with bisphosphonate discontinuation and restart. *J Bone Miner Res*. 2020;35(3):478-487
- 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):1189-99
- 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; 296:2927-38
- 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;27:243-54
- Iba K, Takada J, Sonoda T, Yamashita t. Effect of continuous long-term treatment for 10 years with bisphosphonate on Japanese osteoporosis patients. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2020;38:240-247
- Powell DE, Evans SF, Rakieh C. Bone mineral density response to long-term bisphosphonate treatment and discontinuation in a real-world clinical service. *Endocrine Practice*. 2023;29(8):601-605
- Troncoso-Marino A, Vázquez ML, Borge SG, et al. Fracture risk after deprescription of bisphosphonates: Application of real-world data in primary care. *Atención Primaria*. 2023;55(7)
- Curtis JR, Saag KG, Arora T, et al. Duration of Bisphosphonate Drug Holidays and Associated Fracture Risk. *Med Care*. 2020;58(5):419-426
- 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):1613-20
- Solling A, Christensen D, Darvalics B, et al. Fracture rates in patients discontinuing alendronate treatment in real life: a population-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2021;32:1103-1115
- Yamamoto K, Kishino M, Nakamura S, et al. Symptoms and Upper Gastrointestinal Mucosal Injury Associated with Bisphosphonate Therapy. *Intern Med*. 2019;58(8):1049-1056
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1189-99
- Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1-23
- 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
- Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1-23
- Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1479-91
- Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374:254-62
- Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1479-91
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):3-23
- Khan AA, Morrison A, Kendler DL, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. 2017;20(1):8-24
- Ulmner M, Jarnbring F, Törring O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(1):76-82
- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(3):415-23
- Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent*. 2021;7(1):47

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Шкиреева Светлана Юрьевна, к.м.н. [Shkireeva Svetlana Urievna, PhD]; адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [address: 115522, Moscow, Kashirskoe shosse, 34A, Scientific and Research Rheumatology Institute n.a. V.A. Nasonova]; ORCID: 0009-0006-6126-4829; e-mail: shkireyeva@mail.ru

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н. [Lesnyak Olga Mikhailovna, PhD]; ORCID: 0000-0002-0143-0614; eLibrary SPIN: 6432-4188; e-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 20.01.2024. Одобрена к публикации: 24.01.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шкиреева С.Ю., Лесняк О.М. Длительная терапия бисфосфонатами в реальной клинической практике: преимущества, основные проблемы и риски // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 12-17. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13157>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shkireeva SU, Lesnyak OM. Long-term treatment with bisphosphonates in clinical practice: advantages, main problems and risks. *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(3):12-17. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13157>