

ISSN 2072-2680 (Print)
ISSN 2311-0716 (Online)

ОСТЕОПОРОЗ^и ОСТЕОПАТИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

TOM 26 №4 2023
2023 VOL. 26 ISS. 4

OSTEOPOROSIS^{AND} BONE DISEASES

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL



<https://www.osteopendojournals.ru/>

УЧРЕДИТЕЛИ:

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии Минздрава России
ОО Российская ассоциация эндокринологов
ОО Российская ассоциация по остеопорозу

«ОСТЕОПОРОЗ И ОСТЕОПАТИИ»:

Научно-практический рецензируемый медицинский
журнал
Выходит 4 раза в год
Основан в 1998 году

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ (Russian Science Citation Index)	Google Scholar
Ulrich's Periodicals Directory	WorldCat
	SocioNet
	Cyberleninka
	DOAJ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
E-mail: osteo@endojournals.ru
WEB: www.endojournals.ru

Главный редактор

д.м.н., профессор Рожинская Людмила Яковлевна
тел. +7 499 124-34-22, д. 5442
e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Зам главного редактора

д.м.н., профессор Белая Жанна Евгеньевна
тел. +7 499 124-34-22, д. 5440

Зам главного редактора, ответственный секретарь

д.м.н. Скрипникова Ирина Анатольевна
тел./факс (495) 624-89-66

e-mail: lskripnikova@gnicpm.ru

Зав редакцией

Луценко Александр Сергеевич
тел. +7 499 124-34-22, д. 1635
e-mail: some91@mail.ru

Отдел переводов

Малыгина Анастасия Андреевна
тел. +7 495 668-20-79, д. 5406
e-mail: malygina.aa@gmail.com

Отпечатано в типографии:

ООО "Типография "Печатные Дел Мастер"
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина

Оформление А.И. Тюрина

Корректор Н.П. Тарасова

Сдано в набор 18.03.2024 г.

Подписано в печать 02.05.2024 г.

Формат 60X90/8

Печать офсетная

Усл. печ. лист 8. Тираж 3000 экз.

Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 09.12.2015, свидетельство ПИ № ФС77-63962.

ПОДПИСКА:

По каталогу «Роспечать»
в любом отделении Почты России
20794 – подписной индекс

Издание «Остеопороз и остеопатии» 23.12. 2020 г.
включено в перечень рецензируемых научных
изданий, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты кандидатских
и докторских диссертаций по 5 научным
специальностям и соответствующих им отраслям науки:
Физиология (03.03.01), клеточная биология, цитология,
гистология (03.03.04), Эндокринология (14.01.02),
Травматология и ортопедия (14.01.15),
Ревматология (14.01.22)

Остеопороз и остеопатии

Том 26, №4

Октябрь-Декабрь

2023

МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Рожинская Л.Я., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Белая Ж.Е., д.м.н., профессор (Москва, РФ)

Скрипникова И.А., д.м.н. (Москва, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Алексеева Л.И., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Баранова И.А., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Дедов И.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Ершова О.Б., д.м.н., проф. (Ярославль, РФ)

Зазерская И.Е., д.м.н. проф. (Санкт Петербург, РФ)

Коненков В.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Новосибирск, РФ)

Кочиш А.Ю., д.м.н., проф. (Санкт Петербург, РФ)

Лесняк О.М., д.м.н., проф. (Санкт Петербург, РФ)

Марова Е.И., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Насонов Е.Л., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва, РФ)

Родионова С.С., д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Торопцова Н.В., д.м.н. (Москва, РФ)

Юренева С.В., д.м.н., доцент (Москва, РФ)

Bolanowski Marek, MD, PhD, Professor (Вроцлав, Польша)

Grillari Johannes, PhD, Associate professor (Вена, Австрия)

Hackl Matthias (Вена, Австрия)

Lewiecki E. Michael, MD, Professor (Нью-Мехико, США)

Hans Didier, PhD, eMBA, Associate Professor (Лозанна, Швейцария)

Tóth Miklós, PhD, Professor (Будапешт, Венгрия)

Bollerslev Jens, MD, Professor (Осло, Норвегия)

Wim Van Hul, PhD, Professor (Антверпен, Бельгия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Аметов А.С., д.м.н., проф. (Москва)

Древаль А.В., д.м.н., проф. (Москва)

Евстигнеева Л.П., д.м.н. (Екатеринбург)

Зоткин Е.Г., д.м.н., проф. (Москва)

Мазуров В.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)

Марченкова Л.А., к.м.н. (Москва)

Мельниченко Г.А., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)

Меньшикова Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск)

Мкртумян А.М., д.м.н., проф. (Москва)

Оттева Э.Н., д.м.н. (Хабаровск)

Попов А.А., д.м.н., проф. (Екатеринбург)

Томилина Н.А., д.м.н., проф. (Москва)

FOUNDERS

Endocrinology Research Centre
Russian Association of Endocrinologists
Russian Association for Osteoporosis

INDEXATION

Russian Science Citation Index
Ulrich's Periodicals Directory
Google Scholar
WorldCat
SocioNet
Cyberleninka
DOAJ

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117036

E-mail: osteo@endojournals.ru

WEB: www.endojournals.ru

Editor-in-Chief

Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 5442
e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Deputy Editor-in-Chief

Janna E. Belaya, MD, PhD, Prof.
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 5440

Executive Secretary

Irina A. Skropnikova, MD, PhD, Prof.
Phone/Fax: +7 (495) 624-89-66
e-mail: ISkripnikova@gnicpm.ru

Managing Editor

Alexander S. Lutsenko
Phone: +7 (499) 124-34-22, ext. 1635
e-mail: some91@mail.ru

Translation department

Anastasia A. Malygina
Phone: +7 (495) 668-20-79, ext. 5406
e-mail: malygina.aa@gmail.com

PUBLISHER

LLC "Typography "Printing master"
Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

Open Access for all users on WEB-site
Print version should be subscribe via "Russian
Post" service with index 20794

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

Osteoporosis and Bone Diseases

Vol. 26 Issue 4

October-December

2023

PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

Liudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

Janna E. Belaya, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Irina A. Skripnikova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Liudmila I. Alekseeva, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Irina A. Baranova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Marek Bolanowski, MD, PhD, Professor (Wroclaw, Poland)

Jens Bollerslev, MD, Professor (Oslo, Norway)

Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Olga B. Ershova, MD, PhD, Professor (Yaroslavl, Russia)

Johannes Grillari, PhD, Associate professor (Vienna, Austria)

Matthias Hackl (Vienna, Austria)

Didier Hans, PhD, eMBA, Associate Professor (Lausanne, Switzerland)

Vladimir I. Kononov, MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)

Aleksandr Y. Kochish, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Michael E. Lewiecki, MD, Professor (Albuquerque, USA)

Evgeniya I. Marova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Evganiy L. Nasonov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Svetlana S. Rodionova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Natalia V. Toropectova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Miklós Tóth, PhD, Professor (Budapest, Hungary, Russia)

Svetlana V. Yureneva, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Van Hul Wim, PhD, Professor (Antwerp, Belgium)

Irina E. Zazerskaya, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aleksandr S. Ametov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Aleksandr V. Dreval', MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Liudmila P. Evstigneeva, MD, PhD (Yekaterinburg, Russia)

Larisa A. Marchenkova, MD, PhD (Moscow, Russia)

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Larisa V. Menshikova, MD, PhD, Professor (Irkutsk, Russia)

Ashot M. Mkrtumyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Elvira N. Otteva, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Artem A. Popov, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Natalia A. Tomilina, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Evgeniy G. Zotkin, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

REVIEWS

Л.А. Марченкова, В.А. Васильева

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БИСФОСФОНАТАМИ:
ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4

Marchenkova L.A., Vasileva V.A.

LONG-TERM THERAPY WITH BISPHOSPHONATES:
REVIEW OF CLINICAL STUDIES

М.И. Фоминых, Л.П. Евстигнеева

ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПЕРЕРЫВУ
В ЛЕЧЕНИИ-ОТМЕНЕ БИСФОСФОНАТОВ

8

Fominykh M.I., Evstigneeva L.P.

REVIEW OF RECOMMENDATIONS FOR BISPHOSPHONATE
TREATMENT INTERRUPTION-DISCONTINUATION

О.А. Никитинская

ОСЛОЖНЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА
БИСФОСФОНАТАМИ

14

Nikitinskaya O.A.

LONG-TERM CONSEQUENCES OF OSTEOPOROSIS THERAPY WITH
BISPHOSPHONATES

Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская

СУРРОГАТНЫЕ МАРКЕРЫ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
ОСТЕОПОРОЗА БИСФОСФОНАТАМИ (МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ
КОСТИ, МАРКЕРЫ КОСТНОГО ОБМЕНА)

20

Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y.

SURROGATE MARKERS IN ASSESSMENT OF BISPHOSPHONATE
EFFECTIVENESS IN OSTEOPOROSIS TREATMENT (BONE MINERAL
DENSITY, BONE TURNOVER MARKERS)

Е.Н. Дудинская, И.П. Малая

ДЕПРЕСКРАЙБИНГ БИСФОСФОНАТОВ В ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА
У ПОЖИЛЫХ

26

Dudinskaya E.N., Malaya I.P.

DEPRESCRIBING BISPHOSPHONATES IN THE OSTEOPOROSIS
TREATMENT IN OLDER PEOPLE

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БИСФОСФОНАТАМИ: ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



© Л.А. Марченкова*, В.А. Васильева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

Целью настоящего научного литературного обзора было изучение клинических рекомендаций о длительности терапии бисфосфонатами у пациентов с остеопорозом, перенесшим патологические переломы, если они остаются в группе высокого риска после 3–5 лет их приема. Был проведен электронный поиск в базах данных, а также ручной поиск по журналам. Всего были изучены 94 публикации. В обзор были включены 17 публикаций. Сделан вывод, что длительная терапия алендронатом и золедроновой кислотой снижает риск переломов у женщин с остеопорозом. При длительном применении алендроната и золедроновой кислоты отмечается постоянный прирост минеральной плотности кости (МПК) в позвоночнике, однако после первоначального увеличения МПК бедра (total hip) и шейки бедренной кости через 2–3 года лечения бисфосфонатами достигается стойкое «плато», и дальнейший прирост МПК не происходит. Отсутствие значимой потери МПК и роста маркеров костного обмена является важным аспектом возможности лекарственных каникул у пациентов, получавших бисфосфонаты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; бисфосфонаты; алендронат; золедроновая кислота; ибандронат; ризедронат.

LONG-TERM THERAPY WITH BISPHOSPHONATES: REVIEW OF CLINICAL STUDIES

© Larisa A. Marchenkova*, Valeria A. Vasileva

National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

The purpose of this scientific literature review was to examine clinical recommendations for the duration of bisphosphonate therapy in patients with osteoporosis who have experienced osteoporotic fractures if they remain at high risk after 3–5 years of taking them. An electronic search of electronic databases was conducted, as well as a hand search of journals. A total of 94 publications were examined. 17 publications were included in the review. We concluded that patients who stopped taking bisphosphonates had a 20–40% higher risk of new clinical fractures and nearly twice the risk of vertebral fractures compared with the treatment period, indicating that a drug holiday is recommended not for all patients receiving therapy. However, long-term therapy with alendronate and zoledronic acid has been shown to reduce the risk of fractures in women with osteoporosis. The persistent increase in spinal bone mineral density with long-term bisphosphonate use may explain the lower incidence of vertebral fractures in patients on therapy long-term compared with patients who discontinued therapy after 3 years.

KEYWORDS: osteoporosis; bisphosphonates; alendronate; zoledronic acid; ibandronate; risedronate.

ВВЕДЕНИЕ

Клинические рекомендации предлагают пациентам с остеопорозом, перенесшим патологические переломы, продолжать длительную терапию бисфосфонатами (БФ), если они остаются в группе высокого риска после 3–5 лет их приема, но также констатируют, что существует мало доказательств относительно продолжительности терапии БФ [1]. В систематическом обзоре Dennison E.M. et al. (2019) сделан вывод, что у пациентов, прекративших прием БФ, риск новых клинических переломов на 20–40% выше, а риск переломов позвонков — почти вдвое выше по сравнению с периодом лечения [2], что указывает на то, что «лекарственные каникулы» показаны не всем пациентам, принимающим БФ. Несмотря на отсутствие долгосрочных доказательств, к лечению остеопороза, вероятно, необходимо подходить так же, как и к терапии любого другого хронического заболевания, например,

артериальной гипертензии. Поэтому необходимы убедительные данные об эффективности длительного применения препаратов патогенетического лечения остеопороза, в том числе БФ.

РИЗЕДРОНАТ

В расширенном исследовании **Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy-MultiNational** (VERT-MN) женщины с постменопаузальным остеопорозом получали либо ризедронат в течение 7 лет (n=31), либо первые 5 лет — плацебо, а затем на 2 года их переводили на прием ризедроната (n=30). Обе группы прекратили терапию через 7 лет после начала исследования и наблюдались далее в течение 1 года после отмены терапии (8-й год исследования). Выявлено, что через год после прекращения приема ризедроната в обеих группах маркеры костного обмена повысились до исходного уровня. МПК в бедре

в целом (total hip) и в большом вертеле бедренной кости снизилась как после 2-летнего, так и после 7-летнего приема ризедроната, однако риск новых переломов позвонков не увеличился [3]. Учитывая небольшое количество пациентов в каждой группе, трудно сделать какие-либо выводы из этих результатов, за исключением того, что после 1 года прекращения терапии эффект в отношении МПК у ризедроната не сохраняется [3].

АЛЕНДРОНАТ

В долгосрочном расширенном исследовании FLEX, которое является продолжением трехлетнего исследования FIT, сравнивалась эффективность алендроната у женщин с остеопорозом в постменопаузе, которые получали алендронат в среднем в течение 5 лет, ежедневно или с небольшими перерывами ($n=428$), и у женщин, которые продолжали прием алендроната еще в течение 5 лет, то есть всего в течение 10 лет ($n=643$). Увеличение МПК бедра стабилизировалось в обеих группах после трех лет лечения алендронатом. У женщин, прекративших терапию через 5 лет, наблюдалось постепенное увеличение маркеров костного ремоделирования и постепенное снижение МПК: через 5 лет после прекращения терапии алендронатом значения МПК в бедренной кости приблизились к исходному уровню до начала лечения [4].

Риск клинических переломов позвонков был значительно ниже в группе, продолжавшей прием алендроната до 10 лет, по сравнению с лечившимися 5 лет (5,3% против 2,4%; относительный риск — 0,45; 95% доверительный интервал — от 0,24 до 0,85) [4]. Однако продолжение приема алендроната не обеспечивало дополнительной защиты от непозвоночных переломов: не было обнаружено снижения частоты непозвоночных переломов при продолжении приема алендроната в течение еще 5 лет по сравнению с прекращением приема алендроната [4–8].

В рандомизированном контролируемом исследовании у женщин с остеопенией или остеопорозом, установленным по данным костной денситометрии, и не имеющих переломов, прием алендроната в течение четырех лет способствовал снижению числа морфометрических переломов по данным рентгенографии переломов позвонков по сравнению с плацебо ($OR=0,56$ [95% ДИ, 0,39–0,80]) (высокий СОЭ), но не снижал значимо риск непозвоночных переломов ($OR=0,88$ [ДИ, 0,74–1,04]) или перелома бедра ($OR=0,79$ [ДИ, 0,43–1,44]) [9]. Эффективность по снижению риска перелома длительной терапии алендронатом, вероятно, зависит от исходного уровня МПК: 4-летний прием алендроната уменьшал частоту клинических переломов ($OR=0,64$ [ДИ от 0,50 до 0,82]) и рентгенографических переломов позвонков ($OR=0,50$ [ДИ от 0,31 до 0,82]) у женщин с остеопорозом, диагностируемым только по МПК, но не у женщин с остеопенией ($p=0,01$ для клинических переломов). По данным post-hoc анализа, 4-летний прием алендроната также снижал частоту переломов бедра у женщин с остеопорозом, диагностируемым только по МПК, но не у женщин с остеопенией [9].

В дополнительных post-hoc анализах, в том числе у пациенток с остеопенией [10, 11], наличие перенесенных непозвоночных переломов в анамнезе [11],

величина 10-летнего риска основных патологических переломов [12] и уровни маркеров костного обмена до лечения [13] не влияли на эффективность длительной терапии алендронатом по сравнению с плацебо по снижению риска любого перелома.

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА

В 6-летнем расширенном исследовании **Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid ONce Yearly-Pivotal Fracture Trial (HORIZON-PFT)** [14] женщины в постменопаузе были рандомизированы после трех лет приема золедроновой кислоты в 2 группы: для продолжения терапии еще в течение трех лет с общей длительностью терапии 6 лет ($n=616$) или для перехода на 3 года на прием плацебо ($n=617$). В группе, которая продолжала получать золедроновую кислоту в течение 6 лет, МПК шейки бедра и бедренной кости в целом (total hip) стабилизировалась после первых трех лет лечения и оставалась стабильной в течение следующих трех лет. Уровни костных маркеров и показатели МПК оставались стабильными в группе пациентов, принимавших золедроновую кислоту в течение 6 лет и имели тенденцию к снижению к уровням до лечения в группе, принимавшей плацебо в течение трех последних лет. Также наблюдалось значительное увеличение числа новых морфометрических переломов позвонков в группе плацебо — 30 против 14 в группе лечения ($OR=0,51$ [ДИ, от 0,26 до 0,95], $p=0,035$). Однако продолжение терапии не обеспечивало дополнительной защиты от непозвоночных переломов или клинических переломов позвонков [15]. Увеличение риска переломов не наблюдалось в течение 9 лет, когда пациенты, получавшие золедроновую кислоту в течение 6 лет, были рандомизированы для продолжения терапии в течение дальнейших трех лет ($n=95$) или перехода на плацебо ($n=95$), хотя число пациентов в течение 9-летнего периода было намного меньше [15].

У пожилых женщин с остеопенией или остеопорозом 6-летний прием золедроновой кислоты по сравнению с плацебо снижал частоту клинических переломов ($OR=0,73$ [ДИ, от 0,60 до 0,90]), включая непозвоночные переломы ($OR=0,66$ [ДИ, от 0,51 до 0,85]) и клинические переломы позвонков ($OR=0,41$ [ДИ, от 0,22 до 0,75]) [15]. Во вторичном анализе 6-летнего исследования с участием пожилых женщин с остеопенией или остеопорозом снижение частоты непозвоночных переломов при приеме золедроновой кислоты по сравнению с плацебо в подгруппе женщин с остеопенией оказалось сходным с таковым в общей группе пациентов (и с остеопорозом, и с остеопенией) [16].

ИБАНДРОНАТ

В 5-летнее расширенное исследование **Monthly Oral iBandronate In LadiEs Long-Term Extension study (MOBILE-LTE)** [16] были включены пациенты, принимавшие ибандронат в дозировке 100 мг перорально ежедневно ($n=358$) или 150 мг перорально ежемесячно ($n=361$) в течение 5 лет. В объединенном 5-летнем анализе МПК в позвоночнике увеличилась относительно исходного уровня на 8,2% (95% ДИ 7,2–9,2) в группе, принимавшей

ибандронат в дозе 100 мг перорально 1 раз в месяц, и на 8,4% (95% ДИ 7,5–9,4) — в группе приема ибандроната в дозе 150 мг ежемесячно. Среднее повышение МПК в позвоночнике на 3-м, 4-м и 5-м годах лечения в группе, принимавшей 150 мг ибандроната ежемесячно, было значительным и составило 1,3, 1,8 и 2% соответственно. Через 1, 2 и 3 года МПК бедра увеличилась на 3,4% (95% ДИ 2,8–4,0) в группе, принимавшей ибандронат в дозе 100 мг 1 раз в месяц, и на 4,1% (95% ДИ 3,5–4,7) — в группе, принимавшей ибандронат в дозе 150 мг 1 раз в месяц. Через 5 лет МПК бедра оставалась значительно повышенной на 3,0% у пациентов, принимавших ибандронат в дозе 100 мг, и на 3,5% — в дозе 150 мг ежемесячно [17].

В открытом 5-летнем расширенном исследовании **Dosing IntraVenous Administration Long-Term Extension study (DIVA-LTE)** [18] 781 женщину распределили в одну из двух групп лечения внутривенным ибандронатом: в дозе 2 мг внутривенно каждые 2 месяца (n=381) или 3 мг внутривенно каждые 3 месяца (n=400). Из них 756 пациентов были включены в ИТТ-анализ (362 и 394 пациентки в группах соответственно). В группах, получавших 2 мг внутривенно каждые 2 месяца и 3 мг внутривенно каждые 3 месяца, среднее увеличение МПК позвоночника за 3 года составило 3,6% (95% ДИ 3,3–4,1) и 3,2% (95% ДИ 2,6–3,8). За 5 лет лечения МПК в поясничных позвонках повысилась по сравнению с исходным уровнем на 8,4% у пациентов, получавших ибандронат в дозе 2 мг внутривенно каждые 2 месяца, и на 8,1% — в дозе 3 мг внутривенно каждые 3 месяца. Общая МПК бедра увеличилась через 1, 2 и 3 года относительно исходного уровня, при этом различия в значениях МПК бедра между 2 и 3 годами лечения не были достоверно значимы в обеих группах. Через 5 лет среднее увеличение общей МПК бедра составило в группах 3,0% (95% ДИ 2,4–3,5) и 2,8% (95% ДИ 2,1–3,5) соответственно [18].

Данных о влиянии длительной терапии ибандронатом (5 лет) на риск переломов опубликовано не было, ни для ежемесячной пероральной формы, ни для внутривенной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, длительная терапия алендронатом и золедроновой кислотой снижает риск переломов у женщин с остеопорозом. При длительном применении алендроната и золедроновой кислоты отмечается постоянный прирост МПК в позвоночнике, однако после первоначального увеличения МПК бедра (total hip) и шейки бедренной кости через 2–3 года лечения БФ достигается стойкое «плато», и дальнейший прирост МПК не происходит. Отсутствие значимой потери МПК и роста маркеров костного обмена является важным аспектом возможности «лекарственных каникул» у пациентов, получавших БФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Данная статья не была поддержана никакими внешними источниками финансирования.

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

Участие авторов. Марченкова Л.А. — вклад автора по критерию 1, вклад автора по критерию 2, вклад автора по критерию 3, вклад автора по критерию 4; Васильева В.А. — вклад автора по критерию 2, вклад автора по критерию 4. 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

- Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):587-594. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048>
- Dennison EM, Cooper C, Kanis JA, et al. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporos Int.* 2019;30(9):1733-1743. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05002-w>
- Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, Rodriguez-Moreno J, Sawicki A. Effect of Stopping Risedronate after Long-Term Treatment on Bone Turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3367-3373. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0412>
- 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>
- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — No2. — С. 4-47. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
- Belaya Z, Rozhinskaya L, Dedov I, et al. A summary of the Russian clinical guidelines on the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2023;34(3):429-447. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06667-6>
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, et al. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1189-1199. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030897>
- Tonino RP. Skeletal Benefits of Alendronate: 7-Year Treatment of Postmenopausal Osteoporotic Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3109-3115. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.85.9.3109>
- Cummings SR. Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women With Low Bone Density but Without Vertebral Fractures<SUBTITLE>Results From the Fracture Intervention Trial</SUBTITLE>. *JAMA.* 1998;280(24):2077. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.280.24.2077>
- Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, Nevitt MC, Black DM. Effect of Alendronate on Vertebral Fracture Risk in Women With Bone Mineral Density T Scores of -1.6 to -2.5 at the Femoral Neck: The Fracture Intervention Trial. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(3):343-349. doi: <https://doi.org/10.4065/80.3.343>
- Ryder KM, Cummings SR, Palermo L, et al. Does a history of non-vertebral fracture identify women without osteoporosis for treatment? *J Gen Intern Med.* 2008. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0622-0>
- Donaldson MG, Palermo L, Ensrud KE, Hochberg MC, Schousboe JT, Cummings SR. Effect of alendronate for reducing fracture by FRAX score and femoral neck bone mineral density: The fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2012. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1625>
- Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC, et al. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: The fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2006. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.051018>
- 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>

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. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2407-2416. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808082>
17. Miller PD, Recker RR, Reginster J-Y, et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int.* 2012;23(6):1747-1756. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1773-0>
18. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, Burdeska A, Recker RR, Felsenberg D. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int.* 2012;23(6):1769-1778. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1793-9>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]

***Марченкова Лариса Александровна**, д.м.н. [Larisa A. Marchenkova, Dr. Sci. (Med.)]; 121099, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 32 [address: 121099, Moscow, Novy Arbat st., 32]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>; Researcher ID: I-7220-2017; Scopus Author ID: 57195620774; eLibrary SPIN: 9619-8004; e-mail: marchenkova@nsmicr.ru

Васильева Валерия Александровна, к.м.н. [Valeriia A. Vasileva, Ph.D. (Med.)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6526-4512>; Scopus Author ID: 57226068483; eLibrary SPIN: 7911-0401; e-mail: vasilevava@nsmicr.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 15.12.2023. Одобрена к публикации: 29.12.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Марченкова Л.А., Васильева В.А. Длительная терапия бисфосфонатами: обзор клинических исследований // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 4-7. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13143>

TO CITE THIS ARTICLE:

Marchenkova LA, Vasileva VA. Long-term therapy with bisphosphonates: review of clinical studies. *Osteoporosis and bone diseases*.2023;26(4):4-7. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13143>

ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПЕРЕРЫВУ В ЛЕЧЕНИИ-ОТМЕНЕ БИСФОСФОНАТОВ



© М.И. Фоминых^{1*}, Л.П. Евстигнеева²

¹ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

²ГАУЗ 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^{1*}, Lyudmila P. Evstigneeva²

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

²GAUZ 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>
- Charatcharoenwitthaya 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

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

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>

ОСЛОЖНЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА БИСФОСФОНАТАМИ

© О.А. Никитинская^{1*}¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

Бисфосфонаты (БФ) — препараты, широко используемые в клинической практике для лечения остеопороза (ОП), доказавшие свою эффективность в снижении риска переломов. Длительное применение антирезорбтивной терапии привлекло внимание к двум чрезвычайно редким, хотя и тяжелым, нежелательным явлениям. Атипичный перелом бедренной кости (АПБ) и медикаментозный остеонекроз челюсти (МОНЧ) чаще встречаются у пациентов с высокими кумулятивными дозами и более длительной терапией. Риск АПБ зависит от длительности лечения и значительно повышен среди пациентов, получающих БФ более 8 лет. При отмене БФ риск может снизиться и вернуться к исходному уровню — уже через год после прекращения лечения он уменьшается более чем на 50%. Риск МОНЧ в меньшей степени зависит от длительности лечения, он чаще возникает у онкологических пациентов, получающих более высокие кумулятивные дозы БФ. У больных ОП, получающих БФ, на риск МОНЧ значимо влияют локальные травмы (стоматологические процедуры), местные инфекции и сопутствующие заболевания. На протяжении многих лет БФ демонстрировали безопасность и эффективность и свидетельствовали об увеличении МПК и снижении риска переломов, и эти преимущества перевешивают риски редких побочных эффектов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бисфосфонаты; остеопороз; атипичный перелом бедра; медикаментозный остеонекроз челюсти.

LONG-TERM CONSEQUENCES OF OSTEOPOROSIS THERAPY WITH BISPHOSPHONATES

© Oksana A. Nikitinskaya¹

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Bisphosphonates (BPs) are medications widely used in clinical practice to treat osteoporosis (OP) and reduce fragility fractures. The extended use of antiresorptive therapy has drawn attention to two extremely rare, although severe, adverse events. Atypical femoral fracture (AFF) and medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) are more common in patients with high cumulative doses and longer duration of therapy. The risk of AFF depends on the duration of treatment and is significantly increased among patients receiving BPs for more than 8 years. The risk may decrease and return to the initial level with discontinuation of BPs, it decreases by more than 50% during one year after the discontinuation. The risk of MRONJ is less dependent on the duration of therapy, it occurs more often in patients with cancer who are receiving higher cumulative doses of BPs. The combination of local trauma, microbial contamination and concomitant diseases induces this condition in patients with OP who are receiving BPs. BPs have demonstrated safety and effectiveness throughout the years and evidenced increased BMD and reduced fracture risks, and these benefits overweight the risks of rare adverse events.

KEYWORDS: bisphosphonate; osteoporosis; atypical femoral fracture; osteonecrosis of the jaw.

Бисфосфонаты (БФ) – самая представительная группа лекарственных препаратов, которые успешно применяются для лечения остеопороза (ОП) более 25 лет [1]. Ингибируя резорбцию кости, БФ увеличивают костную массу и плотность костной ткани, значительно снижают риск переломов [1]. Согласно российским клиническим рекомендациям, средняя продолжительность непрерывного лечения ОП БФ составляет 3–5 лет, но пациентам с высоким риском переломов терапия этими препаратами может быть продлена на более продолжительный срок [2]. Эффективность лечения БФ, по данным исследований, прослеживается на протяжении 10 лет, однако их длительное и непрерывное использование в клинической практике было поставлено под сомнение после сообщений о случаях возникновения атипичных переломов бедренной кости (АПБ) и остеонекроза челюсти (ОНЧ) среди лиц, получавших БФ [3, 4]. Поэтому вопрос о том, насколько дли-

тельное применение БФ может быть связано с развитием этих нежелательных явлений, активно обсуждается в литературе на протяжении последних 20 лет.

АТИПИЧНЫЕ ПЕРЕЛОМЫ БЕДРА

Начиная с 2005 г., когда впервые были описаны низкоэнергетические переломы бедренной кости у пациентов, получавших алендронат, все чаще стали появляться сообщения об АПБ, которые возникали на фоне лечения БФ [5]. В 2010 г. целевая группа по АПБ Американского общества по исследованию костей и минералов (ASBMR), проанализировав 310 опубликованных случаев, представила определение и диагностические критерии данного состояния [6], которые были дополнены в 2013 г. во втором отчете этой группы на основании исследований, выполненных в период с 2010 по 2013 гг. [7]. АПБ — это переломы, возни-

кающие между дистальным краем малого вертела и надмыщелковым выступом, характеризующиеся большими (основные) и малыми (дополнительные) признаками [7]. Для постановки диагноза «АПБ» требуется наличие как минимум четырех основных критериев, а дополнительные признаки не являются обязательным условием, но их наличие может подтвердить диагноз «АПБ» (табл. 1).

Точная оценка частоты возникновения АПБ затруднена, что связано не только с низкой заболеваемостью, но и с тем, что она сильно варьирует в зависимости от дизайна и субъектов исследования. По данным отчета целевой группы ASBMR, частота АПБ составляет от 2,3 до 130 случаев на 100 000 пациенто-лет [7], а по результатам систематического обзора, включившего 23 исследования и опубликованного позже, — 3,0–9,8 на 100 000 человеко-лет [8]. АПБ были зарегистрированы не только у пациентов, получавших БФ, но и у лиц, никогда не принимавших БФ или использовавших другие антирезорбтивные средства, при генетических заболеваниях с нарушенным обменом костной ткани или дефектной минерализацией [7].

Частота АПБ увеличивается при использовании БФ и зависит от продолжительности антирезорбтивного лечения [7]. Когортное исследование 2 миллионов пациентов в США показало, что заболеваемость АПБ, связанная с 2, 6–8 и более 10 лет использования БФ, составляет 1,78, 38,9 и 107,5 случая на 100 000 пациенто-лет соответственно [9]. В другом исследовании частота АПБ увеличивалась с 2,5 случая на 10 000 человеко-лет при использовании БФ менее 5 лет до 13,1 случая на 10 000 человеко-лет при применении БФ 8 и более лет. При этом риск АПБ у пациентов, получавших лечение БФ более 8 лет, оказался значимо выше, чем у лиц, принимавших БФ от 3 до 5 лет: с 8,9 (95% ДИ, 2,8–28) до 43,5 (95% ДИ, 13,7–138,1) [10].

Несмотря на то, что относительный риск (ОР) АПБ у лиц, получающих БФ, достаточно высок и составляет от 2,1 до 128, абсолютный риск невелик и у пациентов, принимавших БФ менее 5 лет, колебал-

ся от 3,2 до 50 случаев на 100 000 человеко-лет и возрастал у тех, кто продолжал принимать БФ более 5 лет до ~113 на 100 000 человеко-лет [7]. В недавно опубликованной работе, представившей систематический обзор и сетевой метаанализ, оценивался риск АПБ на фоне приема БФ в 15 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и наблюдательных исследованиях (n=4 564 185 человек), было показано, что в РКИ с продолжительностью лечения от 24 до 36 мес. повышение риска АПБ было незначительным (ОР=1,33; 95% ДИ 0,21–7,66), но при длительности терапии БФ от 3 до 10 лет риск увеличивался. Однако авторы подчеркнули, что нежелательные события возникали редко, и абсолютные различия между принимавшими и не принимавшими БФ были статистически незначимыми [4].

Анализ «риск — польза» приема БФ показал, что через 3 года лечения заболеваемость АПБ составляла 1,74 случая на 10 000 пациенто-лет, в то время как среди принимавших терапию БФ было предотвращено 58,90 переломов бедра на 10 000 человеко-лет [10]. Это позволило констатировать, что риск возникновения АПБ на фоне терапии БФ низок и не сопоставим с теми преимуществами, которые дают эти препараты в отношении профилактики переломов.

Точный механизм АПБ, связанный с использованием БФ, до сих пор остается неизвестным. Гистологические исследования предполагают, что в основе АПБ лежит процесс, который имитирует стрессовый перелом из-за нарушения процессов ремоделирования кости, снижения активности остеобластов и остеоцитов [9, 11]. Микроскопическая картина АПБ характеризуется накоплением микроповреждений, аберрантной минерализацией кости, изменением структуры коллагена в условиях «сильно подавленного костного обмена» [7]. Одно из исследований, где оценивались данные биопсий проксимального отдела бедренной кости с помощью вибрационной спектроскопии и наноиндентирования, у пациентов, получавших БФ и перенесших АПБ, выявило более высокое содержание минералов и более

Таблица 1. Критерии диагноза АПБ.

Критерии АПБ	Характеристика
Основные	Перелом возникает при минимальной травме (падение с высоты собственного роста или ниже) или происходит спонтанно
	Линия перелома берет начало в кортикальной кости с латеральной стороны и идет поперечно, иногда может проходить в косом направлении, медиально, через всю бедренную кость
	Полный перелом захватывает кортикальную кость с обеих сторон с заострением на медиальной стороне, при неполном переломе затрагивается только кортикальная кость с латеральной стороны
	Перелом не имеет мелких костных отломков или включает минимальное их количество
	На стороне перелома отмечаются локализованные периостальные или эндостальные утолщения латеральной кортикальной кости
Дополнительные	Генерализованное утолщение кортикальной кости диафизов
	Продромальные симптомы в виде ноющей или острой боли в области паха или бедра с одной или двух сторон
	Двусторонний полный или неполный перелом в области диафиза бедренной кости
	Отсроченное заживление перелома

зрелый коллаген в кортикальной ткани по сравнению с теми, кто получал БФ, но имел обычные остеопоротические переломы [12]. Помимо этого, у всех пациентов, получавших БФ, наблюдалась повышенная склонность к образованию микропереломов и уменьшение отклонения распространения трещин на границах остеонов [12]. Увеличение минерализации кортикальной кости на 2,9% у пациентов с АПБ также было отмечено в работе Farlay D. с соавт., в которой сравнивались результаты биопсий подвздошной кости у лиц, длительно получавших БФ, с и без АПБ [13]. Оказалось, что только в группе с АПБ степень минерализации напрямую коррелировала с длительностью лечения БФ. Нарушение БФ нормальных механизмов, посредством которых кости рассеивают энергию и замедляют распространение переломов, вместе с повышенной однородностью минерализации снижают сопротивление механическим нагрузкам, что отчасти объясняет морфологию поперечных переломов, наблюдаемых при АПБ [12].

Были определены факторы, повышающие риск возникновения атипичного перелома. К ним относят азиатскую этническую принадлежность (коэффициент риска (КР) = 4,84; 95% ДИ, 3,57–6,56), определенные антропометрические параметры, включая уменьшение роста (КР (уменьшение на 5 см) = 1,28; 95% ДИ от 1,15 до 1,43) и увеличивающийся вес (отношение рисков (прибавка в 5 кг) = 1,15; 95% ДИ, 1,11–1,19), возраст 65–74 года (отношение рисков для 65–74 лет по сравнению с >85 годами = 2,76; 95% ДИ, 1,62–4,72), использование в течение 1 года или более глюкокортикоидов (отношение рисков по сравнению с отсутствием использования глюкокортикоидов — 2,28; 95% ДИ от 1,52 до 3,43) [10]. Кроме этого, риск АПБ повышен при увеличении варусности бедренно-большеберцового угла и при усилении латерального изгиба бедренной кости, которые негативно влияют на механику нижней конечности и область максимальной растягивающей нагрузки латерального кортикального слоя бедренной кости [14, 15]. По данным отдельных источников, среди факторов риска АПБ указываются активный ревматоидный артрит и дефицит витамина D [7, 15, 16]. Также было отмечено, что риск АПБ может зависеть и от самого препарата. Например, в шведской когорте среди пациентов, применявших алендронат, риск АПБ был значительно выше по сравнению с теми, кто получал ризедронат (ОР=1,9; 95% ДИ, 1,1–3,3) [17]. Пожилой возраст, перенесенные ранее переломы и более низкая минеральная плотность кости являются ключевыми факторами риска переломов бедра и других остеопоротических переломов, но, как оказалось, они существенно не влияют на риск АПБ [9].

Roca-Ayats N. с соавт. одними из первых представили доказательства генетической предрасположенности к АПБ [18]. Полное секвенирование экзона у трех сестер с АПБ, длительно получавших БФ, выявило 37 редких мутаций в 34 генах и среди них новую — замену p.Asp188Tyr в ферменте геранилгеранилпирифосфатсинтазы (GGPPS). Вариант, расположенный в геномной позиции g.235505746G → T на хромосоме 1 (GRCh37/hg19) в GGPS1, влияет на участок внутри фермента, который ингибируется БФ, а этот фермент является ключевым в мевалонатном пути. Вероятно, что

эта мутация ухудшает активность фермента и может увеличивать риск АПБ [18]. Также была обнаружена мутация гена, кодирующего цитохром P-450, члена 1 подсемейства A семейства 1 (CYP1A1), который участвует в метаболизме стероидов, миссенс-изменения в гене, кодирующем фибронектин 1 (FN1), и в генах, кодирующих дефектный в синапсе гомолог 2 Rho GTPase (SYDE2) и нейрональный фактор обмена гуаниновых нуклеотидов (NGEF), которые являются регуляторами малых гуанозинтрифосфатаз [18].

При полногеномном поиске несинонимичных мутаций в областях кодирующих генов у 13 пациентов с АПБ и 286 здоровых или с ОП женщин без АПБ был обнаружен 21 локус, который чаще встречался в группе с АПБ [19]. Во многих случаях было обнаружено накопление двух или более аллельных вариантов, следовательно, это позволяет предположить, что риск АПБ может быть полигенным и возникать в результате суммирования изменений в кодирующих регионах нескольких генов [19].

В систематическом обзоре Zhou W. с соавт. показано, что выявленные мутации у пациентов с АПБ, большинство из которых никогда не получали антирезорбтивных препаратов, в генах COL1A1, COL1A2, ALPL, PHEX, CTSK, LRP5, SERPINF1, IFITM5, CRTAP, PLS3 и OFD1, ассоциированы с семью моногенными заболеваниями костей, включая гипофосфатазию и несовершенный остеогенез, только мутации в генах GGPS1 и ATRAID могут рассматриваться как вероятно связанные с риском АПБ [20]. И несмотря на то, что были проведены генетические исследования в семьях с АПБ и анализ ассоциаций по всему геному или экзону в неродственных случаях, ни один из результатов исследований не был полностью подтвержден.

Риск АПБ может снизиться и вернуться к исходному уровню после прекращения лечения БФ [9, 10]. Частота АПБ снижалась с 4,50 случая на 10 000 человеко-лет среди продолжавших терапию до 1,81 и примерно до 0,50 на 10 000 человеко-лет у тех, кому БФ были отменены через 3–15 месяцев и более 15 месяцев соответственно, что пропорционально снижению риска АПБ на 48% через 3–15 месяцев и на 79% — в последующие годы после прекращения приема БФ [13]. В другом исследовании показано, что риск АПБ снизился на 70% через год после последнего использования БФ [8]. Аналогичные данные получены в отчете когортного исследования в Южной Калифорнии (SOCs), в котором риск возникновения АПБ снизился на 44% в течение первого года после прекращения лечения (ОР 0,56, ДИ 0,38–0,82 по сравнению с женщинами, которые продолжали использовать БФ), а через 4 года после отмены терапии он уменьшился на 78% (ОР 0,22, ДИ 0,08–0,59) [9].

Таким образом, АПБ является редким осложнением терапии БФ, частота которого повышается с увеличением длительности лечения, особенно среди пациентов, получающих БФ более 8 лет (с 2,5 до 130 случаев на 100 000 пациенто-лет). Однако уже через год после отмены данных препаратов риск возникновения этого нежелательного события значительно снижается более чем на 50%, что является обоснованием необходимости рекомендовать перерывы в лечении при использовании БФ у больных с высоким риском переломов, нуждающихся в длительной терапии ОП.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТИ

Остеонекроз челюсти (ОНЧ) — еще одно нежелательное явление, ассоциированное с длительным использованием БФ, которое обычно возникает после инвазивных стоматологических процедур и при использовании более высоких доз БФ, которые применяются для лечения метастазов в кости и миеломной болезни [21]. Клинически ОНЧ характеризуется появлением дефекта слизистой оболочки полости рта с обнажением некротизированной костной ткани, которое может проявляться припухлостью, болью, изъязвлениями, нагноением окружающих мягких тканей, потерей зубов.

В 2007 г. Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов (AAOMS) впервые представила определение связанного с БФ ОНЧ [22], которое в 2014 г. было изменено на термин «медикаментозный остеонекроз челюсти» (МОНЧ), поскольку было обнаружено, что ОНЧ также связан с использованием других антирезорбтивных средств (деносумаб) и ингибиторов ангиогенеза (бевацизумаб) [23]. Согласно последнему документу с изложением клинической позиции AAOMS, определение МОНЧ должно одновременно включать все перечисленные далее характеристики, а именно: предшествующий или существующий прием антирезорбтивной терапии отдельно или в сочетании с иммуномодуляторами или ингибиторами ангиогенеза, обнажение кости более 8 недель с формированием внутриротового или экстраоротового свища в челюстно-лицевой области и отсутствие в анамнезе лучевой терапии или метастатических заболеваний челюсти [24].

МОНЧ чаще локализуется на нижней челюсти, но может быть обнаружен на обеих челюстных костях. Он может возникнуть спонтанно, но в большинстве случаев развивается в результате сочетания локальной травмы десны или кости, обусловленных, например, экстракцией зуба или хирургическим вмешательством, на фоне воспалительных заболеваний в ротовой полости и сосудистых нарушений с длительным применением БФ [25, 26].

Предполагается, что существуют несколько механизмов развития МОНЧ, но какой из них в наибольшей степени способствует его возникновению, является предметом дискуссии. По-видимому, риск МОНЧ при использовании БФ увеличивается при сочетании нескольких провоцирующих факторов. В качестве факторов риска МОНЧ рассматриваются возраст, пол, курение, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, анемия, гипертиреоз, гипотиреоз, ревматоидный артрит, пародонтит) и прием лекарственных препаратов, таких как глюкокортикоиды и антиангиогенные средства (бевацизумаб и сунитиниб) [24].

Альвеолярная кость, в которой преимущественно возникает МОНЧ, имеет более высокую скорость ремоделирования по сравнению с другими участками скелета и подвергается постоянным травматическим воздействиям при жевании, поэтому воздействие БФ, основным механизмом действия которых является подавление костного обмена, может в большей степени замедлять процессы заживления костей и восстановления микроповреждений в этой области [21]. Помимо воздействия на остеокласты, БФ уменьшают пролиферацию и усиливают апоптоз кератиноцитов полости рта, разрушая ба-

рьер слизистой оболочки и способствуя инвазии бактерий [27]. БФ могут подавлять миграцию эпителиальных клеток полости рта, что является решающим фактором для закрытия лунки зуба после его экстракции [28]. Было высказано предположение, что БФ накапливаются в челюстных костях в концентрациях, токсичных для эпителия полости рта, препятствуя заживлению повреждений мягких тканей, вызванных инвазивными стоматологическими процедурами или даже субклиническими травмами от зубных протезов [29].

Введение антиангиогенных агентов, например, антител, нацеленных на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибиторы тирозинкиназы (TKI), влечет за собой нарушение кровоснабжения, а, как известно, МОНЧ представляет собой аваскулярный некроз, и его возникновение ассоциируется с применением данных лекарственных средств [26]. Глюкокортикоиды, особенно в высоких дозах, применяемых при онкологических заболеваниях, также оказывают антиангиогенное действие. Высокие дозы мощных БФ, особенно золедроновой кислоты, ассоциировались со снижением ангиогенеза и уровней VEGF [30]. Более высокая частота возникновения МОНЧ отмечается при одновременном применении глюкокортикоидов с БФ, что объясняется иммуномодулирующим действием глюкокортикоидов на субпопуляции Т-клеток. Биологические иммуномодуляторы, в том числе фактор некроза опухоли α , анти-CD20 и метотрексат, также увеличивают риск МОНЧ, что объясняется их влиянием на функцию иммунной системы [21].

Варианты нескольких генов, включая цитохром P450 CYP2C8, VEGF, рецептор γ , активирующий пролифератор пероксисом, ароматазу, фарнезилпирофосфатсинтазу, ген РНК-связывающий мотив, одноцепочечного взаимодействующего белка 3 (RBMS3), белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7), ген члена 4 подсемейства С АТФ-связывающей кассеты (ABCC4) и гены сиртуина 1 (SIRT1), были связаны с увеличением заболеваемости МОНЧ в полногеномных ассоциативных исследованиях и анализах секвенирования всего экзома, проводимых в основном у онкологических больных, получавших БФ [21]. Однако последующие исследования генов-кандидатов не смогли воспроизвести эти результаты, что ставит под сомнение прогностическую роль этих полиморфизмов в риске развития МОНЧ.

Частота МОНЧ зависит от формы и кумулятивной дозы применяемого БФ, а также длительности лечения. Заболеваемость МОНЧ у пациентов с ОП колеблется от 0,01 до 0,06% [31], но в азиатских странах она выше из-за более высокой распространенности заболеваний пародонта. Среди пациентов с ОП, получающих БФ, частота МОНЧ значительно ниже и составляет примерно 1 на 10 000–100 000 пациенто-лет по сравнению с 1–10 на 100 пациентов, получающих схемы лечения с высокими дозами БФ в качестве контроля метастатического поражения костей [32].

Считалось, что риск возникновения МОНЧ при использовании пероральных БФ намного меньше [33], но, как оказалось, по оценке AAOMS, у пациентов с ОП риск МОНЧ при внутривенном введении БФ составляет 0,02% и менее (≤ 2 на 10 000), в то время как при пероральном приеме БФ он менее или равен 0,05% (≤ 5 на 10 000) [24]. В то же время анализ базы данных французского

фармаконадзора за период с 2011 по 2020 гг. показал, что заболеваемость МОНЧ среди пациентов с ОП при использовании золедроновой кислоты составила 9,6, алендроната 5,1 ($p < 0,001$) и ризедроната 2,0 ($p < 0,001$) на 100 000 пациенто-лет, при этом нежелательное явление возникало раньше на терапии золедроновой кислотой, чем на лечении пероральными БФ [34].

В обзорном исследовании при участии более 13 000 человек распространенность МОНЧ у пациентов с ОП, получающих длительную пероральную терапию БФ, в среднем составила 0,1% (10 случаев на 10 000), а среди лиц, принимавших пероральные БФ более 4 лет, она была выше — 0,21% (21 случай на 10 000) [35]. В других исследованиях, где анализировались пациенты с ОП, получавшие ежегодную терапию внутривенным БФ (золедроновая кислота) в течение 3 лет, сообщалось о риске развития МОНЧ в 0,017% (1,7 случая на 10 000 пациентов) [22], который не увеличивался при продолжении лечения до 6 и 9 лет [36].

В последнее время появились сообщения о снижении заболеваемости МОНЧ: число новых случаев МОНЧ было стабильным с 2009 по 2013 гг. и составляло 51,3 случая в год, а в период с 2016 по 2018 гг. оно снизилось до 33,3 случая в год [37]. Вероятно, это происходит из-за предотвращения клинических факторов риска, что является следствием повышения осведомленности клиницистов, а также из-за ограничений проведения стоматологических процедур у пациентов, получающих антирезорбтивные препараты.

Таким образом, МОНЧ — редкое осложнение длительной терапии БФ, которое чаще возникает у онкологических пациентов, получающих более высокие кумулятивные дозы БФ на фоне противоопухолево-

го лечения. Частота МОНЧ у пациентов с ОП, получающих БФ, очень низкая и не превышает 21 случай на 10 000 пациентов. Заболеваемость может увеличиваться у лиц, принимающих терапию БФ более 4-х лет, но убедительных доказательств, подтверждающих данный факт, на сегодняшний день нет. На риск возникновения МОНЧ при приеме БФ значимо влияют локальные факторы (стоматологические процедуры), местные воспалительные заболевания ротовой полости и сопутствующие заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АПБ и МОНЧ являются редкими, но серьезными осложнениями у пациентов с ОП, длительно получающих терапию БФ. Данные литературы свидетельствуют о том, что риск этих нежелательных событий достаточно мал и не сопоставим с риском переломов, которые происходят при ОП без лекарственной поддержки. Учитывая их, преимущественно АПБ, связь с продолжительностью лечения БФ, у пациентов, нуждающихся в длительной терапии, необходимо регулярно оценивать факторы риска МОНЧ и АПБ и своевременно выявлять первые признаки этих осложнений для проведения профилактических и лечебных мероприятий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Compston J. Practical guidance for the use of bisphosphonates in osteoporosis. *Bone*. 2020; 136:115330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115330>
- 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 Kyu, Biryukova EV, Dedov II, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
- Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, et al. Atypical femur fractures: review of epidemiology, relationship to bisphosphonates, prevention, and clinical management. *Endocr Rev*. 2019;40(2):333–368. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00001>
- Ayers C, Kansagara D, Lazur B, et al. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2023 Feb;176(2):182–195. doi: <https://doi.org/10.7326/M22-0684>
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1294–1301. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0952>
- Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010;25(11):2267–94
- 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 and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):1–23
- Khow KS, Shibu P, Yu SC, Chehade MJ, Visvanathan R. Epidemiology and Postoperative Outcomes of Atypical Femoral Fractures in Older Adults: A Systematic Review. *J Nutr Health Aging*. 2017; 21:83–91. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0652-3>. 2016/12/22
- Dell RM, Adams AL, Greene DF, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res*. 2012 Dec;27(12):2544–50. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1719>
- Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al. Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2020; 383:743–53. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916525>
- Pearce O, Edwards T, Al-Hourani K, Kelly M, Riddick A. Evaluation and management of atypical femoral fractures: an update of current knowledge. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2021;31:825–840. doi: <https://doi.org/10.1007/s00590-021-02896-3>
- Lloyd AA, Gludovatz B, Riedel C, et al. Atypical fracture with long-term bisphosphonate therapy is associated with altered cortical composition and reduced fracture resistance. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(33):8722–7. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1704460114>
- Farlay D, Rizzo S, Ste-Marie LG, Michou L, et al. Duration-Dependent Increase of Human Bone Matrix Mineralization in Long-Term Bisphosphonate Users with Atypical Femur Fracture. *J Bone Miner Res*. 2021 Jun;36(6):1031–1041. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4244>
- Morin SN, Wall M, Belzile EL, et al. Assessment of femur geometrical parameters using EOS™ imaging technology in patients with atypical femur fractures; preliminary results. *Bone*. 2016; 83:184–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.10.016>
- Tsuchie H, Miyakoshi N, Kasukawa Y, et al. Evaluation of the Nature and Etiologies of Risk Factors for Diaphyseal Atypical Femoral Fractures. *Med Princ Pract*. 2021;30(5):430–436. doi: <https://doi.org/10.1159/000517484>. doi: 10.1159/000517484

16. Pearce O, Edwards T, Al-Hourani K, et al. Evaluation and management of atypical femoral fractures: an update of current knowledge. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2021;31:825–840. doi: <https://doi.org/10.1007/s00590-021-02896-3>
17. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaëlsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthop*. 2015;86(1):100–107. doi: <https://doi.org/10.3109/17453674.2015.1004149>
18. Roca-Ayats N, Balcells S, Garcia-Giral N, et al. GGPS1 mutation and atypical femoral fractures with bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1794–5. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1612804>
19. Pérez-Núñez I, Pérez-Castrillón JL, Zarabeitia MT, et al. Exon array analysis reveals genetic heterogeneity in atypical femoral fractures. A pilot study. *Mol Cell Biochem*. 2015;409(1):45–50. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2510-3>
20. Zhou W, van Rooij JGJ, Ebeling PR, et al. The Genetics of Atypical Femur Fractures—a Systematic Review. *Curr Osteoporosis Rep*. 2021 Apr;19(2):123–130. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-021-00658-y>
21. Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, et al. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Apr 19;107(5):1441–1460. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab888>
22. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws AAoO and Maxillofacial S. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Mar;65(3):369–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.11.003>
23. Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Thuerlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol*. 2008 Dec;19(12):2091–2. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn653>
24. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the Jaws—2022 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022 May;80(5):920–943. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
25. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019;27(2):383–394. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4501-x>
26. Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(1):e71–e83. doi: <https://doi.org/10.4317/medoral.23191>
27. Pabst AM, Ziebart T, Koch FP, et al. The influence of bisphosphonates on viability, migration, and apoptosis of human oral keratinocytes—
in vitro study. *Clin Oral Investig*. 2012 Feb;16(1):87–93. doi: <https://doi.org/10.1007/s00784-010-0507-6>
28. Kobayashi Y, Hiraga T, Ueda A, et al. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. *J Bone Miner Metab*. 2010 Mar;28(2):165–75. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0128-9>
29. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone*. 2007 Sep;41(3):318–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.04.196>
30. Santini D, Vincenzi B, Galluzzo S, et al. Repeated intermittent low-dose therapy with zoledronic acid induces an early, sustained, and long-lasting decrease of peripheral vascular endothelial growth factor levels in cancer patients. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.09.005>. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4482–6. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0551>
31. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, et al.; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.09.005>
32. 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(10):1479–1491. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.0707onj>
33. Fuggle NR, Curtis B, Clynes M, et al. The treatment gap: The missed opportunities for osteoporosis therapy. *Bone*. 2021 Mar; 144:115833. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115833>
34. Amigues C, Fresse A, Roux CH, et al. Zoledronate and osteonecrosis of the jaw in osteoporosis: incidence and risk factors. Analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Joint Bone Spine*. 2023 Jun 2;90(6):105599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2023.105599>
35. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Feb;68(2):243–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.03.050>
36. 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; 30:934–944. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2442>
37. Fusco V, Cabras M, Erovigni F, et al. A multicenter observational study on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in advanced cancer and myeloma patients of a cancer network in North-Western Italy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(4):e466–e473. doi: <https://doi.org/10.4317/medoral.24318>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]

Никитинская Оксана Анатольевна, к.м.н. [Oksana A. Nikitinskaya, MD, PhD]; адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, д. 34А [115522, Kashirskoye shosse 34 A, Moscow]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>; eLibrary SPIN: 4372-8931; e-mail: nikitinskaya.ox@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 29.11.2023. Одобрена к публикации: 15.12.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Никитинская О.А. Осложнения длительной терапии остеопороза бисфосфонатами // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 14–19. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13148>

TO CITE THIS ARTICLE:

Nikitinskaya OA. Long-term consequences of osteoporosis therapy with bisphosphonates. *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(4):14–19. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13148>

СУРРОГАТНЫЕ МАРКЕРЫ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА БИСФОСФОНАТАМИ (МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ, МАРКЕРЫ КОСТНОГО ОБМЕНА)



© Ж.Е. Белая*, Л.Я. Рожинская

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Обзор литературы суммирует наши знания о применении суррогатных маркеров эффективности лечения остеопороза на фоне терапии бисфосфонатами (БФ). В качестве суррогатных критериев эффективности лечения остеопороза в рандомизированных контролируемых исследованиях использовались минеральная плотность кости (МПК) и маркеры костного ремоделирования, доказавшие свою связь с конечной клинической точкой — переломом. При назначении БФ для лечения остеопороза МПК, измеренная двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрией (DXA), используется для мониторинга их эффективности не чаще 1 раза в 12 месяцев. Вместе с тем стабилизация МПК также является критерием эффективности лечения, так как изменения МПК определяют лишь 16% противопереломной эффективности БФ. Маркеры костного ремоделирования, в свою очередь, могут быть использованы уже через 3 (костной резорбции) или 6 (костеобразования) месяцев от начала терапии БФ, эффективным считается динамика снижения на 30% и более; существует прямая связь между степенью снижения маркеров костного ремоделирования и противопереломной эффективностью терапии БФ. Снижение маркеров сохраняется в течение всего периода терапии, и, соответственно, они могут быть использованы в качестве суррогатных маркеров эффективности и приверженности к терапии БФ в течение всего периода лечения. Вместе с тем наличие патологических переломов является ключевым клиническим проявлением остеопороза и, безусловно, имеет значительно больший вес при принятии решений по сравнению с любым суррогатным маркером.

Таким образом, при назначении терапии БФ для отслеживания эффективности лечения могут использоваться суррогатные маркеры изменения МПК и/или маркеров костного ремоделирования в течение всего периода лечения и наблюдения за пациентом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; маркеры; бисфосфонаты.

SURROGATE MARKERS IN ASSESSMENT OF BISPHOSPHONATE EFFECTIVENESS IN OSTEOPOROSIS TREATMENT (BONE MINERAL DENSITY, BONE TURNOVER MARKERS)

© Zhanna E. Belaya*, Liudmila Ya. Rozhinskaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

A review of the literature which summarizes our knowledge on the use of surrogate markers of the osteoporosis treatment effectiveness when on bisphosphonate (BP) therapy. Bone mineral density (BMD) and markers of bone turnover, which have been shown to be associated with the clinical fracture end point, have been used as surrogate criteria for the effectiveness of treatment of osteoporosis in randomized controlled trials. When prescribing BP for the treatment of osteoporosis, BMD measurement every 12 months by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) is the well-described surrogate marker of BP efficacy. At the same time, stabilization of BMD is also a criterion for the treatment effectiveness since changes in BMD determined only 16% of the anti-fracture effectiveness of BP. Markers of bone remodeling can be used as surrogate markers after 3 (bone resorption) or 6 (bone formation) months from the start of BP therapy. A decrease of 30% or more is considered to be prognostically effective for both antifracture and BMD gain. There is a direct relationship between the degree of bone remodeling markers decrease and the antifracture effectiveness of BP therapy. The decrease in markers persists throughout the entire period of therapy and, accordingly, they can be used as surrogate markers of effectiveness and adherence to BP therapy throughout the entire treatment period. However, the presence of pathological fractures is a key clinical manifestation of osteoporosis and should be considered first in every decision making compared to any surrogate marker.

Thus, when prescribing BP treatment, surrogate markers of changes in BMD and/or markers of bone remodeling can be used to monitor the effectiveness of treatment throughout the entire period of treatment and patients' monitoring.

KEYWORDS: osteoporosis; markers; bisphosphonates.

ВВЕДЕНИЕ

Ключевым клиническим исходом остеопороза является патологический перелом крупной кости скелета [1, 2]. Снижение вероятности перелома является первичной целью клинических исследований эффективности препаратов для лечения остеопороза [3, 4]. В основе повышения хрупкости скелета при остеопорозе лежат нарушения процессов костного ремоделирования, которые приводят к потере костной массы, нарушению микроархитектоники, что клинически проявляется переломами при минимальной травме [2]. Вместе с тем, как при проведении исследований, так и при оказании медицинской помощи индивидуальному пациенту, необходимы суррогатные критерии эффективности лечения. При выборе суррогатного критерия важно его вовлечение в патологические процессы, доступность для исследования и верификация в ходе клинических исследований с конечной точкой исследования - переломы. В ходе исследований всех препаратов для лечения остеопороза у пациентов оценивались минеральная плотность кости (МПК), измеренная двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (dual-energy X-rays absorptiometry — DXA), и маркеры костного ремоделирования. В ходе клинических исследований БФ наблюдалось снижение риска переломов, повышение минеральной плотности кости и снижение маркеров костного ремоделирования [1, 2].

МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ (МПК), ИЗМЕРЕННАЯ DXA, ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БИСФОСФОНАТАМИ (БФ)

DXA определяет проекционную МПК (г/см²) в исследуемых участках скелета (шейка бедра, все бедро и интегральный показатель позвонков L1–L4). При этом риск перелома повышается для снижения на одно стандартное отклонение МПК (T-score) в целом в бедре в 2,82 раза (отношение шансов, 95% ДИ 1,81–4,42) и для шейки бедренной кости в 2,79 раза (отношение шансов 95% ДИ 1,69–4,61) [5]. Также существует взаимосвязь снижения риска переломов и повышения МПК. В исследовательских работах предлагалась количественная оценка этой взаимосвязи с использованием регрессии Пуассона. Модель предсказывает, что лечение, которое увеличивает МПК тел позвонков на 8%, позволяет снизить риск переломов на 41–54% [6]. Эти результаты согласуются с результатами рандомизированных исследований.

Вместе с тем раннее увеличение МПК во многом определяется скоростью ремоделирования до лечения, тогда как более позднее и более умеренное увеличение МПК является функцией степени подавления ремоделирования и вторичной минерализации. Когда уровень ремоделирования до лечения низкий, увеличение МПК невелико, но снижение риска переломов (по сравнению с контрольной группой с сопоставимыми исходными характеристиками) не отличается от такового у пациентов с высоким исходным уровнем ремоделирования (по сравнению с контрольной группой) и большим увеличением МПК. То есть небольшое увеличение МПК не означает, что лечение было неэффективным для пред-

упреждения переломов, а существенный прирост МПК не указывает на большее снижение риска переломов. Таким образом, небольшое повышение МПК не означает, что лечение не удалось, а выраженная прибавка МПК не указывает на большее снижение риска переломов, если речь идет о БФ [7].

Так, в исследовании Cumming и др. [8] было показано, что только 16% различий в снижении риска переломов позвонков в клинических исследованиях были объяснены различиями в изменении МПК. Аналогичным образом только 4–30% снижения риска переломов тел позвонков было объяснено изменением МПК в других работах [9–11]. Поскольку 70–96% различий в снижении риска переломов позвонков остаются неучтенными различиями в изменениях МПК, большее увеличение МПК при приеме одного препарата по сравнению с другим не является гарантией большей эффективности против переломов, и, что более важно, отсутствие изменений МПК во время лечения не означает, что лечение не смогло снизить риск переломов. Однако при применении других препаратов их противопереломная эффективность может в большей степени зависеть от прибавки МПК, что не уменьшает эффективность, но не позволяет проводить прямые сравнения с этой суррогатной точкой. Вместе с тем многие исследования различных дозировок бисфосфонатов [12, 13], а также исследования эффективности БФ у мужчин [14] и при глюкокортикоидном остеопорозе [15] проводились по сопоставимому суррогатному критерию прироста МПК. Только при исследовании эффективности золедроновой кислоты у мужчин было показано снижение частоты переломов тел позвонков как первичная точка эффективности наряду с повышением МПК [16].

При этом в пролонгированных исследованиях алендроновой и золедроновой кислот была показана противопереломная эффективность несмотря на минимальный прирост МПК после трех лет и выход МПК на плато. В долгосрочном расширенном исследовании по вмешательству при переломах (FLEX) у женщин в постменопаузе, получавших алендронат в течение 10 лет, наблюдалось меньше клинических переломов позвонков, чем у тех, кто перешел на плацебо через 5 лет [17]. В расширенном исследовании HORIZON у женщин, получавших 6 ежегодных инфузий золедроновой кислоты, наблюдалось меньше морфометрических переломов позвонков по сравнению с теми, кто перешел на плацебо через 3 года [18]. Низкий T-показатель бедра, между -2 и -2,5 в FLEX и ниже -2,5 в расширении HORIZON, предсказывал положительный ответ на продолжение терапии. В целом результаты измерения МПК являются критерием необходимости продолжения лечения до 10 лет (алендроновая кислота) или 6 лет (золедроновая кислота) с периодической оценкой МПК [19].

Таким образом, МПК, измеренная в шейке бедра, в целом в бедре и поясничных позвонках, является оптимальным суррогатным критерием для принятия решения о начале терапии остеопороза БФ, оценки эффективности терапии и пролонгации лечения после 3–5 лет применения БФ. Однако меньший прирост МПК или отсутствие прироста МПК на терапии БФ не означает отсутствия эффективности лечения.

Таблица 1. Биохимические маркеры костного ремоделирования

Маркеры костеобразования	Маркеры костной резорбции
Костно-специфическая щелочная фосфатаза в крови	Пиридинолин и дезоксипиридинолин в моче
Остеокальцин в крови	*С-концевой телопептид коллагена 1 типа (β -cross laps, CTX) в крови
*N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP) в крови	N-концевой телопептид в моче

Примечание: *N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа и С-концевой телопептид коллагена 1 типа считаются наиболее стабильными, с хорошей воспроизводимостью и рекомендуются для определения большинству пациентов [21–23].

МАРКЕРЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КАК СУРРОГАТНЫЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что около 50% пациентов с низкотравматическими переломами имеют нормальную МПК или значения, соответствующие остеопении [20]. Это объясняется тем, что прочность кости определяется не только минеральной плотностью костной ткани, но и микроархитектоникой и метаболизмом костной ткани. Суммарную скорость костного ремоделирования можно измерить по уровням маркеров костного обмена, которые условно разделяются на маркеры костеобразования (продукты жизнедеятельности остеобластов) и маркеры костного разрушения (продукты жизнедеятельности остеокластов). Однако в большинстве случаев маркеры отражают общую скорость костного обмена.

Основные биохимические маркеры костного ремоделирования сведены в таблице 1.

Биохимические маркеры костного ремоделирования являются предикторами переломов независимо от показателей МПК. По данным исследования OFELY [24, 25], повышенный уровень маркера костной резорбции С-концевой телопептид коллагена 1 типа (CTX) ассоциирован с повышением риска переломов на 25%. Сочетание низкой минеральной плотности кости с нормальным уровнем сывороточного CTX увеличивает риск возникновения переломов на 39%, в то время как высокий уровень CTX в сочетании с Т-критерием $\geq -2,5SD$ в шейке бедра или в целом в бедре, по данным рентгеновской денситометрии, повышает риск переломов у женщин в постменопаузе до 55%. В исследовании EPIDOS, проведенном с участием 7598 женщин старше 75 лет, была отмечена достоверная корреляция уровня дезоксипиридинолина (DPD) с риском переломов у нелеченых женщин в постменопаузе. Повышенная экскреция DPD с мочой ассоциирована с двукратным увеличением риска перелома бедра независимо от показателей МПК по данным DXA [26]. Повышение маркеров костеобразования (N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа, P1NP) также сопряжено с потерей МПК [24].

Определение CTX в крови и/или исследование уровня P1NP в крови в верхней четверти референсного интервала рекомендуется оценивать как дополнительный фактор риска для инициации терапии остеопороза у женщин в постменопаузе с остеопенией [24, 25, 27–30].

Фармакоэкономическое исследование с применением модели Маркова показало, что лечение алендроновой кислотой у женщин с остеопенией с уровнем маркеров костного ремоделирования в верхней четверти референсного интервала экономически эффективно [30].

В многоцентровом проспективном исследовании IMPACT с участием 2302 женщин в постменопаузе, получавших БФ, маркеры костной резорбции NTX (N-концевой телопептид коллагена 1 типа) и CTX (С-концевой телопептид коллагена 1 типа) оценивались исходно и через 10 недель, 22 и 52 недели терапии. Частота неverteбральных переломов была на 50% ниже у пациентов с 30-процентным и более снижением маркеров на 22-й неделе лечения по сравнению с пациентами с меньшими изменениями ($p=0,015$) [31]. По результатам метаанализа Hochberg MC и соавт. [32], обобщившего результаты 18 крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), отмечена корреляционная зависимость между изменениями маркеров костного обмена на фоне терапии антирезорбтивными препаратами и долгосрочным снижением риска переломов. Снижение маркеров костеобразования на 50% уменьшает риск внепозвоночных переломов на 44%, в то время как снижение на 70% маркеров костной резорбции снижает риск всех переломов на 40%. Изменения маркеров на фоне антирезорбтивной терапии в большей степени отражают эффективность лечения и процент снижения риска переломов, чем изменение показателей МПК. Эффективность терапии БФ для предупреждения переломов тел позвонков может быть предсказана и по снижению маркеров костеобразования (костно-специфической щелочной фосфатазы или P1NP) ($r_2=0,82$ [$p<0,001$] и $r_2=0,75$ [$p=0,011$] соответственно), что было показано в рамках метаанализа с включением более 28 000 пациентов [33].

Изменения в маркерах костного ремоделирования наблюдаются уже через 3 месяца от начала терапии, поэтому эффективность терапии и приверженность к лечению можно оценить значительно раньше, чем при использовании DXA [34]. Неадекватный ответ маркеров костного ремоделирования является ранним сигналом необходимости дополнительного обследования или смены терапии. В условиях отсутствия возможности проведения DXA поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости маркеры костного ремоделирования могут служить единственным суррогатным критерием эффективности терапии.

Маркеры костного ремоделирования могут иметь значение и в наблюдении за пациентами после отмены БФ. В группе пациенток, прекративших лечение после 5 лет приема алендроновой кислоты (FLEX), наблюдалось снижение МПК без увеличения частоты внепозвоночных переломов и постоянный рост маркеров на протяжении 5 лет, однако их значения были ниже, чем те, что отмечались в начале терапии [17]. Хотя наблюдение пациентов после отмены алендроновой, ризедрановой

и золедроновой кислот не выявило зависимости между повышением маркеров ремоделирования и повышением риска переломов [35–37], мониторинг маркеров костного ремоделирования после отмены терапии дает представление о присутствии терапевтического агента в костной ткани, механизме его действия. Необходимо отметить, что ни одно из исследований отмены препарата не обладало достаточной статистической мощностью, чтобы выявить связь между повышением маркеров костного ремоделирования и риском переломов.

Вместе с тем не рекомендуется использовать маркеры костного ремоделирования для прогнозирования риска переломов у индивидуального пациента, а также выбора типа терапии (антирезорбтивной или анаболической) [38–40]. Эффективность препаратов не определяется исходным уровнем маркеров. Например, при глюкокортикоидном остеопорозе (ГКО), несмотря на снижение маркеров костеобразования, лечение БФ является эффективным для предупреждения переломов.

Ввиду биологической вариабельности оптимально исследовать маркеры костного ремоделирования в одно и то же время на одинаковом анализаторе, используя наборы одного и того же производителя [41].

При интерпретации результата необходимо также оценивать ряд физиологических параметров, влияющих на костное ремоделирование. Наиболее существенные преаналитические факторы, которые следует учитывать клиницисту, сведены в таблице 2 [42].

Таким образом, маркеры костного ремоделирования являются ранним суррогатным маркером эффективности терапии БФ и могут даже более достоверно, чем прибавка МПК, отражать противопереломную эффективность. Для использования маркеров костного ремоделирования в качестве суррогатных маркеров эффективности БФ оправдано исследование маркера костного ремоделирования (преимущественно СТх) ис-

ходно и далее через 3 месяца с последующей оценкой 1 раз в 6 месяцев в ходе лечения БФ. Важно убедиться, что исследование проводится на одних и тех же лабораторных анализаторах и наборах. Ранняя информация об эффективности особенно важна при применении таблетированных форм БФ, так как помогает оценить приверженность пациента к лечению. Дополнительно маркеры костного ремоделирования могут служить для оценки выведения БФ из костной ткани в случае проведения перерыва в лечении и как дополнительный фактор риска быстрой потери МПК. Так при принятии решения о профилактике остеопороза с использованием золедроновой кислоты у лиц с остеопенией, уровни маркеров костного ремоделирования в верхней четверти референсного интервала могут служить дополнительным аргументом о высоком риске потери МПК для решения о назначении терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в качестве суррогатных критериев эффективности лечения БФ в клинической практике применяются два ключевых маркера: МПК и маркеры костного ремоделирования, доказавших свою связь с конечной клинической точкой «перелом» в рамках рандомизированных контролируемых исследований БФ. В частности, МПК, измеренная ДХА, может служить основанием для назначения терапии БФ (Т-критерий -2.5 и ниже), мониторинга их эффективности (проведение не чаще 1 раза в 12 месяцев) и отслеживания динамики при лекарственных каникулах. Маркеры костного ремоделирования, в свою очередь, могут быть использованы в качестве дополнительного фактора риска переломов (в верхней четверти референсного интервала) при принятии решения об инициации терапии, мониторинга эффективности терапии БФ (снижение на 30% через

Таблица 2. Характер изменения маркеров костного ремоделирования в зависимости от объективных биологических факторов [43]

Факторы	Характеристика	
	Неконтролируемые	
Менопауза	↑ костных маркеров в период постменопаузы по сравнению с пременопаузой	
Пол	Костные маркеры выше у женщин по сравнению с мужчинами того же возраста	
Переломы	Ускорение костного обмена после перелома — ↑ маркеров костного ремоделирования отражает процессы заживления	
Беременность и лактация	↑ костных маркеров во время беременности и лактации; наивысшие значения наблюдаются в третьем триместре	
Лекарственные средства	Глюкокортикоиды ↓, антиконвульсанты ↑	
Эндокринные заболевания	Акромегалия, эндогенный гиперкортицизм, СД1 и СД2, гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз, гипогонадизм, а также тиреотоксикоз оказывают существенное влияние на костное ремоделирование	
Иммобилизация	Повышение костного ремоделирования	
Факторы	Контролируемые	
	Циркадный ритм	
	В большей степени выражен для маркеров костной резорбции; максимальная концентрация наблюдается в полночь	
	Характер питания	
	Прием пищи ↓ маркеры костного ремоделирования	
	Физическая активность	
	Изменения костных маркеров зависят от возраста и комплекса выполняемых упражнений	

3 месяца от начала терапии для маркера костной резорбции и 6 месяцев от начала терапии для маркеров костеобразования), а также отслеживания степени выведения препарата из костной ткани в период лекарственных капикул. Вместе с тем наличие патологических переломов является ключевым клиническим проявлением остеопороза и, безусловно, имеет значительно больший вес при принятии решений по сравнению с любым суррогатным маркером.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Участие авторов. Белая Ж.Е. — автор внес существенный вклад в изучение и анализ данных российской и зарубежной медицинской литературы, а также интерпретацию результатов, выполнил написание статьи; Рожинская Л.Я. — 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

1. Belaya Z, Rozhinskaya L, Dedov I, et al. A summary of the Russian clinical guidelines on the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2023 Mar;34(3):429-447. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06667-6>
2. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 4-47. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
3. Голоунина О.О., Белая Ж.Е. Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике // *Consilium Medicum*. — 2020. — Т. 22. — №4. — С. 66-73. — doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.4.200102>. — EDN SWWOYB.
4. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терапепаратид: эффективность, безопасность и область применения // *Остеопороз и остеопатии*. — 2013. — Т. 16. — №2. — С. 32-40. — EDN RNBFGH, Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза — применение моноклональных человеческих антител к RANKL (Деносумаб) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2011. — Т. 14. — №2. — С. 23-26. — EDN OWENHJ.
5. Broe K, Hannan M, Kiely D, et al. Predicting Fractures Using Bone Mineral Density: A Prospective Study of Long-Term Care Residents. *Osteoporos Int.* 11, 765-771 (2000). doi: <https://doi.org/10.1007/s001980070055>
6. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jan;85(1):231-236. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6267>
7. Seeman E. Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? *Bone.* 2007 Sep;41(3):308-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.06.010>. Epub 2007 Jun 26
8. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med.* 2002 Mar;112(4):281-9. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)01124-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)01124-x)
9. Li Z, Meredith MP, Hoseyni MS. A method to assess the proportion of treatment effect explained by a surrogate endpoint. *Stat Med.* 2001;20: 3175-3188
10. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1-10
11. Watts NB, Geusens P, Barton P, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risendronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res.* 2005;20:2097-2104
12. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(8):1315-1322. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.050313>
13. Recker RR, Ste-Marie L-G, Langdahl B, et al. Effects of intermittent intravenous ibandronate injections on bone quality and micro-architecture in women with postmenopausal osteoporosis: The DIVA study. *Bone.* 2010;46(3):660-665. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.11.004>
14. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the Treatment of Osteoporosis in Men. *N Engl J Med.* 2000;343(9):604-610. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200008313430902>
15. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Obstetrical & Gynecological Survey. 1999;54(1):39-40. doi: <https://doi.org/10.1097/00006254-199901000-00021>
16. Boonen S, Reginster J-Y, Kaufman J-M, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1714-1723. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204061>
17. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment: The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. *JAMA.* 2006;296(24):2927. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.296.24.2927>
18. 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>
19. Adler RA, Fuleihan GE, Bauer DC, et al. (2016). Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American society for bone and mineral research. *Journal of Bone and Mineral Research.* 31(1), 16-35. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2708>
20. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-2381. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>
21. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:S2-17. doi: <https://doi.org/10.1007/s001980070002>
22. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):391-420. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1>
23. Johansson H, Odén A, Kanis JA, et al. IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2014;94(5):560-567. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9842-y>47-49
24. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of Bone Turnover Predict Postmenopausal Bone Loss Over 4 Years: The OFELY Study. *J Bone Miner Res.* 1999;14(9):1614-1621. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.9.1614>
25. Tian A, Ma J, Feng K, et al. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):68. doi: <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1100-6>
26. Schott AM, Ganne C, Hans D, et al. Which screening strategy using BMD measurements would be most cost effective for hip fracture prevention in elderly women? A decision analysis based on a Markov model. *Osteoporos Int.* 2007 Feb;18(2):143-151. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0227-6>

27. Dresner-Pollak R, Parker RA, Poku M, et al. Biochemical Markers of Bone Turnover Reflect Femoral Bone Loss in Elderly Women. *Calcif Tissue Int.* 1996;59(5):328–333. doi: <https://doi.org/10.1007/s002239900135>
28. Ross PD, Knowlton W. Rapid Bone Loss Is Associated with Increased Levels of Biochemical Markers. *J Bone Miner Res.* 1998;13(2):297–302. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.2.297>
29. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12-year study. *BMJ.* 1991;303(6808):961–964. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6808.961>
30. Schousboe JT, Bauer DC, Nyman JA, et al. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select postmenopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(2):201–210. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0218-7>
31. Eastell R, Vrijens B, Cahall DL, et al. Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy: relationship with fracture risk and patient adherence // *Journal of Bone and Mineral Research.* 2011;26(7):1662–1669. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.342>
32. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002;87(4):1586–1592. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.4.8415>
33. Bauer DC, Black DM, Bouxsein ML, et al. Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Bone Quality Project. Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Anti-Resorptive Drugs: A Meta-Regression. *J Bone Miner Res.* 2018 Apr;33(4):634–642. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3355>
34. Bergmann P, Body J-J, Boonen S, et al. Members of the Advisory Board on Bone Markers Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *International Journal of Clinical Practice.* 2009; 63(1):19–26. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01911.x>
35. McNabb BL, Vittinghoff E, Schwartz AV, et al. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate: BMD CHANGES AFTER ALENDRONATE TREATMENT. *J Bone Miner Res.* 2013; 28(6):1319–1327. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1864>
36. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, et al. Fracture Prediction After Discontinuation of 4 to 5 Years of Alendronate Therapy: The FLEX Study. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1126. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.1232>
37. Cosman F, Cauley JA, Eastell R, et al. Reassessment of Fracture Risk in Women After 3 Years of Treatment With Zoledronic Acid: When is it Reasonable to Discontinue Treatment? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;99(12):4546–4554. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1971>
38. Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC, et al. Pretreatment Levels of Bone Turnover and the Antifracture Efficacy of Alendronate: The Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res.* 2005;21(2):292–299. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.051018>
39. Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, Grauer A. Relationship Between Pretreatment Bone Resorption and Vertebral Fracture Incidence in Postmenopausal Osteoporotic Women Treated With Risedronate. *J Bone Miner Res.* 2003;19(2):323–329. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.0301231>
40. Yamamoto T, Tsujimoto M, Hamaya E, Sowa H. Assessing the effect of baseline status of serum bone turnover markers and vitamin D levels on efficacy of teriparatide 20 µg/day administered subcutaneously in Japanese patients with osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2013;31(2):199–205. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-012-0403-z>
41. Burch J, Rice S, Yang H, et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technology Assessment.* 2014;18(11). doi: <https://doi.org/10.3310/hta18110>
42. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards // *Osteoporosis International.* 2011;22(2):391–420. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1>
43. Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Маркеры костного ремоделирования в клинической практике // *Клиническая медицина.* — 2018. — Т. 96. — №10. — С. 876–884. — doi: <https://doi.org/10.34651/0023-2149-2018-96-10-876-884>. — EDN GMSZPZ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]

*Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; Scopus Author ID: 16506354000; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; Scopus Author ID: 55121221200; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 27.02.2024. Одобрена к публикации: 17.03.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Суррогатные маркеры в оценке эффективности лечения остеопороза бисфосфонатами (минеральная плотность кости, маркеры костного обмена) // *Остеопороз и остеопатии.* — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 20–25. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13166>

TO CITE THIS ARTICLE:

Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Surrogate markers in assessment of bisphosphonate effectiveness in osteoporosis treatment (bone mineral density, bone turnover markers). *Osteoporosis and bone diseases.* 2023;26(4):20–25. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13166>

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), гипертония, 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 вообще 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 персонифицированный 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

- 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/article/view?id=989>
- Who.int [Internet]. World Health Organization. [updated 2022 August 1; cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://www.who.int/>
- 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>
- 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.
- 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>
- 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>
- Cherubini A, Mangon 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>
- 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.
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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>
- 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.
- 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>
- 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
- 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>
- 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>

Остеопороз и остеопатии / Osteoporosis and Bone Diseases | 35

