



Долгосрочная терапия бисфосфонатами. Вопросы эффективности и безопасности

Н.В. Торопцова

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Торопцова, epid@irramn.ru

Остеопороз – это хроническое заболевание, требующее длительного лечения. Препаратами первого выбора являются бисфосфонаты, использующиеся в клинической практике более 15 лет. В течение этого периода накопились данные о нежелательных явлениях, частота которых была очень низкой или которые вовсе не были зафиксированы в ходе проведения исследований по изучению эффективности и безопасности бисфосфонатов. Сегодня поднимаются вопросы, каким категориям больных показана терапия бисфосфонатами, как долго необходимо лечить препаратами этой группы, возможна ли временная отмена бисфосфонатов без увеличения риска переломов.

Ключевые слова: остеопороз, бисфосфонаты, нежелательные явления, длительность лечения

Одним из самых распространенных хронических прогрессирующих заболеваний скелета является остеопороз. Следует помнить, что в первую очередь лечение остеопороза направлено на предупреждение переломов. Однако очень часто в широкой клинической практике эффективность противоостеопоротической терапии оценивается по приросту костной массы, выявляемому при повторных денситометрических обследованиях.

В настоящее время для лечения остеопороза применяются лекарственные средства с доказанным в ходе клинических исследований противопереломным действием, но в полной мере эффект этих препаратов реализуется только при условии тщательного соблюде-

ния рекомендаций по их приему. Известно, что остеопороз входит в один ряд со многими другими хроническими заболеваниями, для которых недостаточное выполнение рекомендаций по лечению или его преждевременное прерывание является «мировой проблемой огромной значимости». В отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), посвященном лечению хронических заболеваний, указано, что пациенты тщательно выполняют врачебные рекомендации в течение длительного времени не более чем в 50% случаев [1]. Проведенное нами одногодичное исследование по изучению приема противоостеопоротических препаратов людьми, у которых произошел остеопоротический перелом, показало, что только 42%

лиц принимали препараты в течение всего года наблюдения [2]. Недостаточная приверженность лечению, снижая эффективность противоостеопоротических препаратов, сводит к минимуму все усилия, направленные на профилактику возникновения остеопоротических переломов. Например, в исследовании, проведенном J.R. Curtis и соавт., было показано, что у больных, принимавших менее 50% рекомендованной курсовой дозы, по сравнению с пациентами, у которых комплаентность достигала 90%, риск переломов возрос до 40% [3].

Место бисфосфонатов в лечении остеопороза

Одними из первых препаратов для лечения остеопороза во всем мире стали применяться бисфосфонаты (БФ). Структурное сходство с гидроксипатитом кости делает их устойчивыми к химическому и ферментативному гидролизу в организме человека. Благодаря этому свойству БФ удалось увеличить интервалы между повторными введениями препаратов данной группы от однократного ежедневного перорального приема до однократного ежегодного внутривенного введения. На сегодняшний день имеются неоспоримые доказательства эффективности БФ при долгосрочном непрерывном лечении в течение от 3 до 10 лет независимо от способа введения препарата. Например, внутривен-



ные инфузии золедроновой кислоты один раз в год не уступают по своей эффективности более частому использованию других БФ. Так, трехлетнее лечение этим препаратом привело к снижению риска переломов позвонков на 70% по сравнению с плацебо и было сопоставимо с таковым после 1-го и 2-го года исследования (60 и 71% соответственно, $p < 0,001$). При этом в группе пациентов, получавших терапию препаратом золедроновой кислоты, отмечалось снижение частоты новых переломов проксимального отдела бедренной кости (снижение относительного риска этого вида переломов достигло 41% к 3-му году), а также риска периферических переломов, всех клинических переломов и клинических переломов позвонков – на 25, 33 и 77% соответственно ($p < 0,001$ для всех сравнений) [4]. Через 3 года лечения в группе пациенток, получавших золедроновую кислоту, отмечено достоверное повышение минеральной плотности кости (МПК) шейки бедра и поясничного отдела позвоночника по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$ для всех сравнений). Пролонгация терапии до 6 лет привела к дальнейшему повышению МПК во всех измеряемых областях, а также сохранению противопереломного эффекта [5].

Безопасность терапии бифосфонатами

Эффективность и безопасность БФ доказана в многолетних многоцентровых исследованиях, при этом переносимость БФ в значительной степени зависит от дозы и режима введения препарата. Так, в ходе клинических исследований острофазовые постдозовые реакции (ОПР) испытывали от 5% (для ибандроната) до 32% (для золедроновой кислоты) пациентов после проведения первой инфузии БФ, в то время как при применении пероральных БФ подобные реакции возникают во много раз реже и их проявления менее выражены [4, 6]. При последующих введениях частота этих нежелательных явлений снижается, например, после

6-й инфузии золедроновой кислоты она составила лишь 2,3% [5]. Однако ретроспективное исследование безопасности внутривенного введения золедроновой кислоты или ибандроната в условиях реальной клинической практики у женщин с постменопаузальным остеопорозом продемонстрировало более высокую частоту ОПР – 54 и 33% соответственно, при этом у 50% женщин длительность ОПР составляла более 3 дней [7]. Большинство симптомов ОПР встречалось после первых двух введений ибандроната. Это связано с тем, что во время первого введения пациентки в целях безопасности получали половинную дозу препарата (1,5 мг), а на полную дозу (3 мг) переходили со второго введения. Об ОПР чаще сообщали женщины, которые до внутривенного введения БФ не получали пероральных аналогов. Причиной развития ОПР служит транзиторное повышение уровня пирогенных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа) [8]. Проявления ОПР купируются приемом нестероидных противовоспалительных препаратов или парацетамола.

Лечение пероральными формами БФ может сопровождаться различными симптомами со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсией, тошнотой, болями в эпигастрии [9]. В постмаркетинговых исследованиях выявлялись случаи эрозивного и язвенного поражения пищевода. При анализе возникших нежелательных явлений было отмечено, что наиболее серьезные осложнения развивались в случаях несоблюдения инструкций по применению препарата. Использование БФ один раз в неделю или один раз в месяц приводило к снижению частоты встречаемости нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Подчеркнем: большое количество нежелательных явлений со стороны ЖКТ уже присутствовало у пациентов до назначения им БФ.

Поскольку пероральные БФ могут оказывать влияние на слизистую

оболочку верхних отделов ЖКТ, особенно на фоне сопутствующего поражения пищевода, особое внимание исследователи уделили случаям возникновения аденокарциномы пищевода [10–11]. В настоящее время нет убедительных данных, свидетельствующих о возможном риске развития рака пищевода при приеме БФ, однако пациентам, находящимся на терапии БФ и развившим симптоматику дисфагии или болей в верхних отделах ЖКТ, рекомендуется проводить эзофагогастроуденоскопию. Кроме того, в таких случаях альтернативой пероральным БФ служат инфузионные препараты, которые лишены данного прямого негативного раздражающего действия на слизистую оболочку пищевода.

Еще одно возможное побочное действие БФ, о котором впервые получены данные в ходе трехлетнего исследования HORIZON-PFT при рассмотрении нежелательных явлений, возникших на фоне применения золедроновой кислоты один раз в год, – это повышенная частота фибрилляции предсердий (ФП) [4]. При анализе данных исследования исследователи обратили внимание на то, что почти все эпизоды ФП регистрировались в среднем спустя месяц после инъекции, когда золедроновая кислота в системном кровотоке уже не определяется. В продленной до шести лет фазе этого исследования статистически значимых различий в частоте возникновения ФП между группами пациентов, получавших препарат или плацебо, не было (3,4 и 2,1% соответственно, $p = 0,17$) [5]. Во время проведения еще одного исследования по введению золедроновой кислоты больным после перелома бедра (HORIZON-RFT) не было выявлено повышения частоты ФП в группе золедроновой кислоты (1,1%) по сравнению с группой приема плацебо (1,3%) [12].

Результаты исследования HORIZON затронули тему возможной причинно-следственной связи между приемом БФ и возникновением ФП. Поскольку нарушения ритма сердца могут



выступать в качестве серьезных нежелательных явлений, в том числе с фатальными последствиями, был проведен ретроспективный анализ данных исследований, в которых не было получено доказательств достоверного повышения частоты ФП в группе лиц, принимавших алендронат, ризедронат и ибандронат. Анализ трех независимых баз данных из двух стран (США и Великобритании), объединивших более 800 000 человек в возрасте 50–89 лет, также не выявил увеличения риска ФП на фоне приема БФ в течение трех лет [13].

В 2008 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration, FDA), проведя анализ разных работ, констатировало, что результаты клинических исследований не подтвердили наличия однозначной связи между приемом БФ и возникновением ФП, и рекомендовало клиницистам следовать инструкциям по применению препаратов, а пациентам продолжать прием БФ.

В настоящее время данные по длительному использованию БФ, полученные как в клинических исследованиях, так и в реальной медицинской практике, позволили выявить новые редкие нежелательные явления, которые, возможно, связаны с применением БФ. Наиболее резонансными стали остеонекроз челюсти и атипичные переломы.

Остеонекроз челюсти

Первые сообщения о нескольких случаях развития остеонекроза челюсти в процессе лечения золедроновой кислотой у пациентов с онкологическими заболеваниями были получены в начале этого века. В последующие годы регистрировались новые случаи развития остеонекроза челюсти у лиц, получавших БФ как внутривенно, так и перорально. Частота остеонекроза челюсти при терапии остеопороза составляет, по разным данным, от 1/10 000 до < 1/100 000 человек-лет. У пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями,

частота этого нежелательного явления значительно выше и может достигать от 1 до 10 случаев на 100 человек, что отчасти объясняется особенностью применения БФ при лечении онкологических больных [14].

Для развития остеонекроза челюсти имеет значение как длительность проводимой терапии, так и способ введения препарата: например, инфузионные формы БФ чаще связаны с риском развития этого нежелательного явления по сравнению с пероральными препаратами [15].

Выделяют следующие основные факторы риска остеонекроза челюсти: лучевая терапия области лица и шеи, заболевания периодонта, стоматологические хирургические манипуляции, постоянная травматизация слизистой оболочки полости рта плохо подогнанными зубными протезами. К дополнительным факторам риска относят злокачественные заболевания, химиотерапию, применение глюкокортикостероидов, системную или региональную инфекцию, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, курение, плохую гигиену полости рта.

Тем не менее однозначное объяснение развития остеонекроза челюсти у лиц, принимающих БФ, в настоящее время отсутствует. Более того, некоторые авторы не считают связь между терапией БФ и развитием остеонекроза челюсти доказанной, так как в основе этого патологического состояния могут лежать причины, которые не всегда выявляются у конкретного пациента. Среди предполагаемых механизмов развития остеонекроза челюсти выделяют повышенный костный обмен в данной области (необходимость быстрого замещения микроповреждений новой костной тканью на фоне часто повторяющихся высоких механических воздействий) и хорошую васкуляризацию челюстной области (этим может быть обусловлена повышенная концентрация БФ в ней). Кроме того, слизистая оболочка полости рта постоянно подвергается механическим воздей-

ствиям, что может способствовать развитию локальной инфекции. При возникновении повышенной концентрации препарата сниженная на фоне приема БФ скорость метаболизма костной ткани может приводить к избыточному локальному подавлению костного обмена и, соответственно, накоплению микроповреждений, а в случае присоединения местной инфекции создаются дополнительные предпосылки для развития остеонекроза челюсти. Определенную роль здесь играют и генетические факторы.

В 2011 г. вышли рекомендации Американской ассоциации стоматологов (American Dental Association, ADA), в которых содержатся данные о том, что распространенность остеонекроза челюсти, ассоциированного с приемом антирезорбтивной терапии для лечения остеопороза и профилактики переломов, составляет всего лишь 0,1%. Поскольку в настоящее время нельзя заранее определить лиц, у которых разовьется остеонекроз челюсти, лечение БФ необходимо назначать всем нуждающимся в нем пациентам, однако следует проводить регулярную санацию ротовой полости. Следует помнить, что отмена антирезорбтивной терапии может не снизить риска развития остеонекроза челюсти, но может негативно сказаться на лечении основного заболевания [16].

Атипичные переломы бедренной кости

Еще одно нежелательное явление, которое обсуждается в связи с длительным приемом БФ, – атипичные переломы бедренной кости. Хорошо известно, что БФ являются препаратами первой линии в лечении остеопороза, значимо снижая риск его осложнений – переломов – как у женщин, так и у мужчин. В этой связи такой диссонанс между основным и побочным эффектами БФ вызывает целый ряд вопросов, связанных с безопасностью проводимой терапии, и в некоторых случаях может поставить лечащего врача в тупик при выборе лекарственного средства.



В настоящее время патогенез атипичных переломов при приеме БФ не изучен. Существуют лишь гипотетические объяснения возможных механизмов развития этого нежелательного явления. По мнению некоторых авторов, БФ, предположительно, могут отрицательно влиять на формирование коллагена, что может снижать прочностные свойства кости, нарушать процессы минерализации, чрезмерно снижать уровень костного обмена. Однако истинная роль этих механизмов, их значимость в развитии атипичных переломов в настоящее время не определена.

Изучение атипичных переломов представляет определенные трудности, связанные с редкостью возникновения этого нежелательного явления. Так, по данным одиннадцатилетнего ретроспективного исследования, из всех переломов бедренной кости только 3% приходилось на подвертельную область, 5% – на среднюю треть и 5% – на дистальные отделы, в то время как 87% составляли переломы проксимального отдела бедренной кости, типичные для «остеопоротического» типа перелома [17].

В литературе встречаются описания отдельных эпизодов и серий случаев атипичных переломов при приеме БФ. Нарастание числа сообщений о новых случаях атипичных переломов побудило исследователей провести анализ данных основных международных многоцентровых рандомизированных клинических исследований, уделяя внимание атипичным переломам, которые могли бы быть связаны с приемом БФ. Так, в исследовании FIT относительный риск атипичных переломов у лиц, принимавших алендронат, в сравнении с группой приема плацебо составил 1,03 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,1;16,5, $p = 0,98$); в исследовании FLEX при пролонгированном приеме алендроната в сравнении с плацебо отношение рисков (ОР) составило 1,3 (95% ДИ 0,1–14,7, $p = 0,82$). В исследовании HORIZON-PFT, в котором изучалась золедроновая кислота в сравнении с плацебо, ОР составило 1,5

(95% ДИ 0,3;9,0, $p = 0,65$). В пролонгированной фазе этого исследования не было зафиксировано ни одного случая атипичных переломов ни в группе шестилетнего лечения, ни в группе больных, переведенных через 3 года с золедроновой кислоты на плацебо [5]. Эти данные свидетельствуют об отсутствии значимого влияния БФ на риск атипичных переломов. Однако интерпретация полученных результатов сопряжена с ограничениями, обусловленными небольшим числом случаев атипичных переломов, возникших в период проведения этих исследований [18].

Положительный эффект БФ, направленный на снижение риска остеопоротического перелома, существенно превышает риск возникновения атипичных переломов. Но с увеличением продолжительности приема БФ риск возникновения атипичных переломов повышается. Так, при ретроспективном анализе более 15 000 случаев переломов бедра в американской популяции было выявлено 142 пациента с атипичными переломами, из которых 128 человек принимали БФ в среднем 5,5 лет [19]. Риск атипичных переломов возрастал от 1,78/100 000 человеко-лет, получавших терапию в течение периода до двух лет, до 113,1/100 000 человеко-лет при лечении в течение 8–10 лет. Таким образом, атипичные переломы являются очень редким, но потенциально возможным осложнением применения БФ. В связи с этим пациенты, принимающие БФ, должны находиться под наблюдением врача: в случае возникновения стрессового перелома врач должен рассмотреть целесообразность дальнейшей терапии БФ или их отмены. В настоящее время имеются только данные шведских ученых, подтверждающие, что риск атипичных переломов снижается после отмены БФ [20], следовательно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Длительность терапии бисфосфонатами при остеопорозе

Накопленные данные по многолетнему применению БФ легли

в основу широкого обсуждения в медицинском сообществе вопроса о длительности терапии БФ при остеопорозе. Эта проблема обострилась, когда стали поступать сообщения о таких ранее не известных возможных нежелательных явлениях, как остеонекроз челюсти и атипичные переломы. В частности, появились рекомендации по введению для БФ «лекарственных каникул» [21]. Обоснованием тому послужили результаты двух клинических проспективных исследований по изучению эффекта последствия после отмены БФ (алендроната и золедроновой кислоты), основанного на особенностях этих препаратов длительно депонироваться в костях. Так, например, была предпринята попытка сравнить эффекты золедроновой кислоты в отношении МПК и переломов у лиц, которые получали препарат в течение основной (три года) и продленной фаз исследования (еще три года) – группа «Z6», и пациентами, которым золедроновая кислота вводилась в течение первых трех лет, а затем они были переведены на плацебо, – группа «Z3/P3». В конце шестилетнего периода в группе «Z3/P3» отмечалось некоторое снижение показателей МПК (-0,8%) в шейке бедра по сравнению с показателями через 3 года терапии, в то время как в группе пролонгированного лечения «Z6» зафиксирована стабильность МПК (+0,24%). Разница между группами составила 1,04% и была статистически достоверна ($p = 0,0009$). В поясничном отделе позвоночника разница в показателях МПК составила 2,03% ($p = 0,002$). Что касается среднего прироста МПК за 6 лет наблюдения, в обеих группах зарегистрировано повышение МПК по сравнению с исходными показателями (на момент включения в исследование): в шейке бедра – на 3,1 и 4,5% ($p < 0,01$); в поясничном отделе позвоночника – на 10,1 и 12,1% ($p = 0,19$) для групп «Z3/P3» и «Z6» соответственно. Костные маркеры в течение всего периода наблюдения оставались сниженными в обеих группах наблюдения. Но в группе «Z3/P3» через 6 лет отме-

Ревматология



чена более высокая частота (6,2%) морфометрически выявленных деформаций позвонков по сравнению с группой лечения «Z6» (3,0%), при этом различий по частоте переломов других локализаций или числу позвонков с клиническими проявлениями зарегистрировано не было [5].

Еще одно пролонгированное исследование FLEX продемонстрировало отсутствие различий между частотой переломов в течение 10 лет у пациентов, находившихся на терапии пероральным алендронатом, и лицами, у которых препарат был отменен через 5 лет лечения [22]. Однако проведенный апостериорный анализ показал, что после отмены препарата у пациентов с высоким риском частота любых клинических переломов была выше, чем в группе пациентов, продолживших лечение [23].

Таким образом, существуют доказательства, подтверждающие возможность проведения «лекарственных каникул» у пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Основываясь на работах, в которых изучалось применение БФ у мужчин, можно предположить, что различий в ответе на прекращение лечения БФ между мужчинами с остеопорозом и женщинами с постменопаузальным остеопорозом не должно быть. В отсутствие данных об эффекте последствия после отмены БФ у лиц с глюкокортикоидным остеопорозом для ответа на вопрос, возможны ли «лекарственные каникулы» у этой категории пациентов, необходимо провести дополнительные исследования.

Проанализировав данные продолженных фаз исследований FLEX и HORIZON, D. Black и соавт. [24] предложили для решения вопроса о продолжении противоостеопоротического лечения после 3–5 лет непрерывной терапии БФ основываться в клинической практике на показателях МПК в области шейки бедра. Так, пациенты, имеющие МПК с Т-критерием в этой области ниже $-2,5$ SD (standard deviation – стандартное отклонение), рассматриваются как лица с высоким риском и должны продолжать лечение БФ. Продолжать лечение должны и пациенты, у которых МПК по Т-критерию варьирует от $-2,5$ до $-2,0$ SD, но имеющие в анамнезе переломы позвонков. А пациенты с МПК шейки бедра $> -2,0$ SD, не имеющие переломов позвонков, могут не продолжать лечение. Авторы отмечают, что эти рекомендации могут оказаться препаратспецифичными, а значит, необходимо провести аналогичные исследования с использованием других БФ – ризедроната, ибандроната, для которых данных по влиянию на риск переломов после отмены не было получено [24].

Другая группа авторов в 2013 г. модифицировала рекомендации по «лекарственным каникулам» в зависимости от категории риска, к которой можно отнести пациента [21]. Так, высокий риск отмечается при Т-критерии $\leq 2,5$ SD в проксимальном отделе бедра, наличии в анамнезе перелома бедра или позвонка или при продолжающейся терапии высокими дозами глюкокортикоидов – такие

пациенты должны продолжать лечение БФ с периодической переоценкой необходимости в нем. Пациенты со средним риском (Т-критерий $> -2,5$ SD в бедре на фоне терапии БФ, отсутствуют предшествующие переломы бедра или позвонков) после 3–5 лет лечения могут уйти на «лекарственные каникулы», но решение должно быть индивидуальным в каждом конкретном случае. Пациенты, относящиеся к категории низкого риска (без переломов в анамнезе, МПК при назначении терапии БФ была $> -2,5$ SD), могут прекратить прием препарата и возобновить его при появлении показаний для лечения.

Очевидно, что, учитывая потенциальный кумулятивный риск, следует проявлять осторожность в переключении лечения с БФ на другие антирезорбтивные препараты [25].

Заключение

Бисфосфонаты являются препаратами первой линии в терапии остеопороза, а их применение позволяет существенно снизить риск переломов. При этом серьезные нежелательные побочные эффекты на фоне терапии БФ возникают очень редко.

Проведение «лекарственных каникул» у пожилых пациентов позволяет уменьшить количество получаемых препаратов без увеличения риска развития осложнений остеопороза. Однако следует помнить, что такие пациенты нуждаются в проспективном контроле с оценкой риска остеопоротических переломов для своевременного возобновления лечения. ☺

Литература

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
2. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Короткова Т.А. Приверженность лечению у больных с остеопоротическими переломами и возможности ее повышения в условиях поликлиники // Медицинский совет. 2011. № 11–12. С. 122–126.
3. Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H. et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. № 9. P. 1435–1441.
4. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 18. P. 1809–1822.
5. Black D.M., Reid I.R., 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. Vol. 27. № 2. P. 243–254.
6. Delmas P.D., Adami S., Strugala C. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteo-



- porosis: one-year results from the dosing intravenous administration study // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54. № 6. P. 1838–1846.
7. Sieber P., Lardelli P., Kraenzlin C.A. et al. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice // *Clin. Drug Investig.* 2013. Vol. 33. № 2. P. 117–122.
 8. Dicuonzo G., Vincenzi B., Santini D. et al. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF-alpha and IL-6 // *J. Interferon. Cytokine Res.* 2003. Vol. 23. № 11. P. 649–654.
 9. De Groen P.C., Lubbe D.F., Hirsch L.J. et al. Esophagitis associated with the use of alendronate // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. № 14. P. 1016–1021.
 10. Green J., Czanner G., Reeves G. et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort // *BMJ.* 2010. Vol. 341. P. c4444.
 11. Cardwell C.R., Abnet C.C., Cantwell M.M., Murray L.J. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer // *JAMA.* 2010. Vol. 304. № 6. P. 657–663.
 12. Lyles K.W., Colón-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 18. P. 1799–1809.
 13. Pazianas M., Cooper C., Wang Y. et al. Atrial fibrillation and the use of oral bisphosphonates // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P. 131–144.
 14. 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. Vol. 22. № 10. P. 1479–1491.
 15. Ruggiero S., Gralow J., Marx R.E. et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer // *J. Oncol. Pract.* 2006. Vol. 2. № 1. P. 7–14.
 16. Hellstein J.W., Adler R.A., Edwards B. et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs // *J. Am. Dent. Assoc.* 2011. Vol. 142. № 11. P. 1243–1251.
 17. Nieves J.W., Bilezikian J.P., Lane J.M. et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. № 3. P. 399–408.
 18. Black D.M., Kelly M.P., Genant H.K. et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 19. P. 1761–1771.
 19. Dell R.M., Adams A.L., Greene D.F. et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur // *J. Bone Miner. Res.* 2012. Vol. 27. № 12. P. 2544–2550.
 20. Schilcher J., Michaëlsson K., Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 18. P. 1728–1737.
 21. McClung M., Harris S.T., Miller P.D. et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday // *Am. J. Med.* 2013. Vol. 126. № 1. P. 13–20.
 22. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E. 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. Vol. 296. № 24. P. 2927–2938.
 23. Schwartz A.V., Bauer D.C., Cummings S.R. et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25. № 5. P. 976–982.
 24. Black D.M., Bauer D.C., Schwartz A.V. et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 22. P. 2051–2053.
 25. Whitaker M., Guo J., Kehoe T., Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis – where do we go from here? // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 22. P. 2048–2051.

Efficacy and safety of long-term bisphosphonates

N.V. Toroptsova

Federal State Budgetary Institution 'V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology' of the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Natalya Vladimirovna Toroptsova, epid@irramn.ru

Osteoporosis is a chronic disease requiring long term treatment. Bisphosphonates have become the mainstay of osteoporosis treatment over the past 15 years. The mounting evidence from the clinical studies of bisphosphonates efficacy and safety has shown very low frequency or absence of adverse events. Indications for bisphosphonates, treatment duration and the effects of treatment cessation on the risk of fractures still need to be elucidated.

Key words: osteoporosis, bisphosphonates, adverse events, treatment duration

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.