

И.Ю. Головач

*Клиническая больница  
«Феофания» Государственного  
управления делами, г. Киев*

## ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА БИСФОСФОНАТАМИ: ВОЗМОЖНЫ ЛИ «МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ КАНИКУЛЫ»?

### Резюме

Вопросы длительности и безопасности лечения остеопороза бисфосфонатами являются одними из важнейших в клинической практике. Сегодня поднимаются вопросы эффективности, а также каким категориям больных показана терапия бисфосфонатами, как долго необходимо лечить препаратами этой группы, возможна ли временная отмена бисфосфонатов без увеличения риска переломов. В статье представлены новые данные о возможности и необходимости проведения перерывов в лечении противоостеопоротическими препаратами, так называемых «лекарственных каникул», без потери эффективности и повышения риска переломов. Концепция «лекарственных каникул» предусматривает временное прекращение активной терапии бисфосфонатами на безопасный период. Считается, что в данный период сохраняется антирезорбтивный эффект препаратов, поэтому он является безопасным. Отбор кандидатов для перерывов в лечении и особенности мониторинга во время «каникул» должны быть адаптированы к отдельным пациентам.

### Ключевые слова

Остеопороз, бисфосфонаты, лечение, «лекарственные каникулы», риск переломов, эффективность.

Остеопороз (ОП) является растущей проблемой здравоохранения во всем мире. Так, ежегодно в США диагноз остеопороза выставляется более 10 млн человек, 80% из которых являются женщинами в постменопаузе [16]. ОП является причиной 8,9 млн переломов, происходящих в мире ежегодно. Риск сломать предплечье, бедро или позвоночник в течение жизни составляет 30-40%, что соответствует риску ишемической болезни сердца [11]. Подавляющее большинство случаев остеопороза касается женщин, находящихся в периоде постменопаузы (постменопаузальный ОП). Известно, что ОП входит в один ряд со многими другими хроническими заболеваниями, для которых недостаточное выполнение рекомендаций по лечению или его преждевременное прерывание является проблемой огромной значимости. Остеопоротические переломы значительно ограничивают свободу передвижений, ухудшают качество жизни [18], увеличивают риск сопутствующей (коморбидной) патологии [17], сокращают длительность жизни [10]. Таким образом, их профилактика имеет первостепенное значение.

В настоящее время для лечения ОП применяются лекарственные средства с доказанным

в ходе клинических исследований противопереломным действием, но в полной мере эффект этих препаратов реализуется только при условии тщательного соблюдения рекомендаций по их приему. Аминобисфосфонаты (алендронат, ризедронат, ибандронат и золедроновая кислота) являются препаратами первой линии терапии профилактики переломов у лиц с высокой степенью риска и лечения остеопороза. Аминобисфосфонаты также могут увеличить выживаемость пациентов, по крайней мере, частично, независимо от их вклада в снижение риска и возникновение переломов [25]. Однако длительное применение этих препаратов может увеличивать риск развития редких, но достаточно серьезных событий. Поскольку ОП является хроническим заболеванием, то противопереломная (антиостеопоротическая) терапия может, гипотетически, продолжаться в течение всей оставшейся жизни пациента. К сожалению, в настоящее время доступно мало данных и соответствующих рекомендаций по длительному использованию бисфосфонатов (БФ) у пациентов в течение более 5 лет. Именно при длительном использовании БФ установлены такие редкие неблагоприятные события, как остеонекроз

© И.Ю. Головач

челюсти, атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости, фибрилляция предсердия и рак пищевода [1, 6, 12]. Однако преимущества использования БФ в профилактике переломов, связанных с остеопорозом, существенно перевешивают риск возникновения данных осложнений и ассоциированных состояний (рис. 1). При этом впервые о необходимости установления длительности терапии БФ и возможном перерыве в лечении («лекарственные каникулы») заговорили именно в связи с описанием случаев серьезных побочных эффектов, прежде всего атипичных переломов костей и остеонекрозов челюсти.

Использование БФ приводит к быстрому и существенному снижению интенсивности костного оборота с максимальным эффектом в течение 3-6 месяцев. Этот эффект нового равновесного состояния удерживается, по крайней мере, в течение 10 последующих лет при продолжающем лечении [2, 4]. При этом каждый их 4 аминобисфосфонатов имеет свой уникальный профиль сродства и связывания с костной тканью, что обуславливает клинически значимые различия в степени воздействия на костный метаболизм и накопления в костной ткани. Структурное сходство БФ с гидроксиапатитом 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 (алендронат) до однократного ежегодного внутривенного введения (золедроновая кислота). На сегодняшний день

имеются неоспоримые доказательства эффективности БФ при долгосрочном непрерывном лечении в течение от 3 до 10 лет независимо от способа введения препарата.

Два основных показателя определяют разницу в клинической эффективности БФ: сходство с гидроксиапатитом детерминирует тропность препарата к кости и длительность действия [23]; а сила ингибирования фарнезилдифосфатсинтазы (FPPS) — основного фермента в мевалоновом пути образования холестерина — предопределяет антирезорбтивный потенциал БФ [28]. По силе влияния на фарнезилдифосфатсинтазу БФ распределились следующим образом: золедронат > ризедронат > ибандронат > алендронат [7]. Способность связываться с гидроксиапатитом кости также влияет на силу антирезорбтивного эффекта: золедронат > алендронат > ибандронат > ризедронат [15]. Более низкая способность связывания с гидроксиапатитом, продемонстрированная у ибандроната и ризедроната, приводит к более широкому распределению в кости.

Таким образом, основной фармакологический эффект БФ заключается в снижении скорости костного ремоделирования с угнетением фазы резорбции [22]. Среди анаболических эффектов БФ выделяют способность увеличивать выживаемость остеоцитов и остеобластов за счет блокады их апоптоза, повышать синтез остеобластами коллагена I типа. Это сопровождается положительными изменениями микроархитектоники кости и увеличением минерального компонента. Как следствие, утолщаются костные трабекулы и предупреждается потеря костной массы.

Сайты связывания БФ в кости являются практически ненасыщаемыми, поэтому значительное количество препарата может накапливаться в кости в течение длительного времени, создавая своеобразный «лекарственный резервуар», который постепенно используется месяцами или даже годами после прекращения лечения [7, 19]. Таким образом, ингибирующее действие БФ на остеокласты может сохраняться в течение многих лет после прекращения приема препарата [29]. Например, количество алендроната, высвобождающегося из кости в течение последующих нескольких месяцев после 10-летнего лечения, эквивалентно ¼ обычной дозы [9]. Когда лечение БФ прекращается, то продол-

Риск развития остеопоротических переломов и других событий



Рис. 1. Сравнение абсолютных рисков развития остеонекрозов челюсти и атипичных подвертельных и диафизарных переломов бедра при приеме бисфосфонатов [2, 8, 12], смерти вследствие убийств/автокатастроф [26, 27] и развития больших остеопоротических переломов у женщин различного риска

жається высвобождение БФ, что обуславливает сохраняющийся антифрактурный эффект после прекращения лечения. Поэтому целесообразно и возможно установление промежутков («каникул») в приеме БФ, что снизит частоту нежелательных побочных явлений при сохранении антипереломной активности.

9 сентября 2011 года состоялись слушания FDA по долгосрочной безопасности и эффективности 4 аминобисфосфонатов: алендроната, ризедроната, ибандроната и золедроната. FDA предложил «лекарственные каникулы» для пациентов с низким риском переломов и указал на нецелесообразность проведения перерывов в лечении у пациентов с высокой степенью риска переломов. Эти данные были сделаны на основании исследований, которые продемонстрировали, что риск переломов существенно и достоверно снижается после 5 лет непрерывной терапии БФ. Одновременно в исследовании FLEX показано, что NNT (число пациентов, которых нужно лечить в течение 5 лет для предотвращения 1 остеопоротического перелома) составил 17 для женщин с T-индексом  $-2,0$  SD и ниже и переломом позвонка или шейки бедра; для женщин с T-индексом  $-2,5$  SD и ниже без переломов NNT = 24 [3, 4]. Данной когорте пациентов целесообразно продолжать терапию до 10 лет для предупреждения переломов, поскольку риск остается достаточно высоким. Последние рекомендации рационального использования БФ указывают на возможность 5-летнего приема БФ без риска развития серьезных побочных эффектов; в последующем необходима оценка риска переломов и возможного перерыва в лечении [21]. Благодаря особенностям фармакокинетики БФ и длительной кумуляции в кости такие «лекарственные каникулы» являются возможными. Таким образом, продолжительность лечения БФ и «лекарственных каникул» базируется на оценке риска переломов и фармакокинетики используемых препаратов [9].

Обоснованием возможности проведения перерывов в лечении — «лекарственных каникул» — 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 между пациентами, которые получали препарат в течение основной (три года) и продленной фаз исследования (еще три года), — группа «Z6», и теми, кому 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 минеральной плотности ( $-0,8\%$ ) 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, то 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 отмечена 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 [2].

Еще одно пролонгированное исследование FLEX продемонстрировало отсутствие различий между частотой переломов в течение 10 лет у пациентов, находившихся на терапии пероральным алендронатом, и лиц, у которых препарат был отменен через 5 лет лечения [4]. 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. Таким образом, существуют доказательства, подтверждающие возможность проведения «лекарственных каникул» у пациенток с постменопаузальным остеопорозом.

Целью «лекарственных каникул» является поддержание риска остеопоротических переломов на низком уровне вне медикаментозного лечения. Концепция «лекарственных каникул» предусматривает временное прекращение активной терапии на безопасный период. Считается, что в данный период (точно не определенный) сохраняется антирезорбтивный эффект БФ, поэтому он является безопасным. Отбор кандидатов для перерывов в лечении и особенности мониторинга во время «каникул» должны быть адаптированы к отдельным пациентам.

Для стратификации рисков пациентов используют данные МПК, клинические показатели, факторы риска, а также систему FRAX. К низкому риску относят пациентов с показателем риска больших остеопоротических переломов по FRAX ниже  $10\%$  в течение последующих 10 лет. Сред-

**Таблица. Предлагаемые критерии для выделения пациентов высокого риска возникновения переломов**

Автор	Критерии
Watts N.B., Diab D.L., 2010 [30]	Предшествующая история переломов, низкий показатель Т-индекса, вторичный остеопороз вследствие длительного приема глюкокортикоидов, таких заболеваний как гипертиреоз, гиперпаратиреоз, ревматоидный артрит, вследствие длительной иммобилизации или заболеваний, приводящих к ней (рассеянный склероз)
Whitaker M. et al., 2012 [31]	История переломов и Т-индекс = -2,5 SD
McClung M. et al., 2013 [14]	Т-индекс = -2,5 SD в области шейки бедра, предыдущие переломы позвонков или бедра или постоянная терапия высокими дозами глюкокортикоидов
Black D.M. et al., 2012 [3]	Т-индекс = -2,5 SD в области шейки бедра. Наличие перелома позвонка и Т-индекс = -2,0 SD и ниже в области шейки бедра

ний риск определяется при риске больших остеопоротических переломов по FRAX от 10 до 20% в течение последующих 10 лет. Высокий риск переломов ассоциирован с FRAX выше 20%, а также наличием предыдущих переломов позвонков или шейки бедренной кости. При этом в определении пациентов высокого риска существуют некоторые разногласия, что отображены в таблице. Однако все исследователи сходятся к мысли, что пациенты высокого риска — это лица с низкими показателями Т-индекса, что соответствует критериям остеопороза, и большими остеопоротическими переломами в анамнезе (переломы позвонков и/или шейки бедренной кости). Выделение этой группы пациентов наиболее важно в плане стратификации риска и определения долговременной стратегии лечения. Именно эта группа пациентов требует длительного применения БФ, а «лекарственные каникулы» в большинстве случаев не проводятся: при перерывах в лечении БФ пациенты переводятся на препараты с другими механизмами действия.

Традиционно пациентов разделяют на группы в зависимости от риска остеопоротических переломов, что детерминирует назначение БФ, длительность терапии и возможность перерывов в лечении в будущем:

1. Низкий риск переломов (*low risk of fracture*) — в лечении нет необходимости. Если все-таки БФ был назначен, то он может быть отменен. Например: женщина 54 лет, время наступления менопаузы — 51 год, Т-индекс = -1,5 SD, нет факторов риска. Лечение БФ не показано. Если БФ назначались ранее, то они могут быть отменены.
2. Мягкий риск перелома (*mild risk of fracture*) — показано лечение БФ в течение 3-5 лет с последующей остановкой. «Лекарственные каникулы» могут быть продолжены до тех пор, пока не наблюдается значительная потеря минеральной плотности кости (МПК) > 4% или не

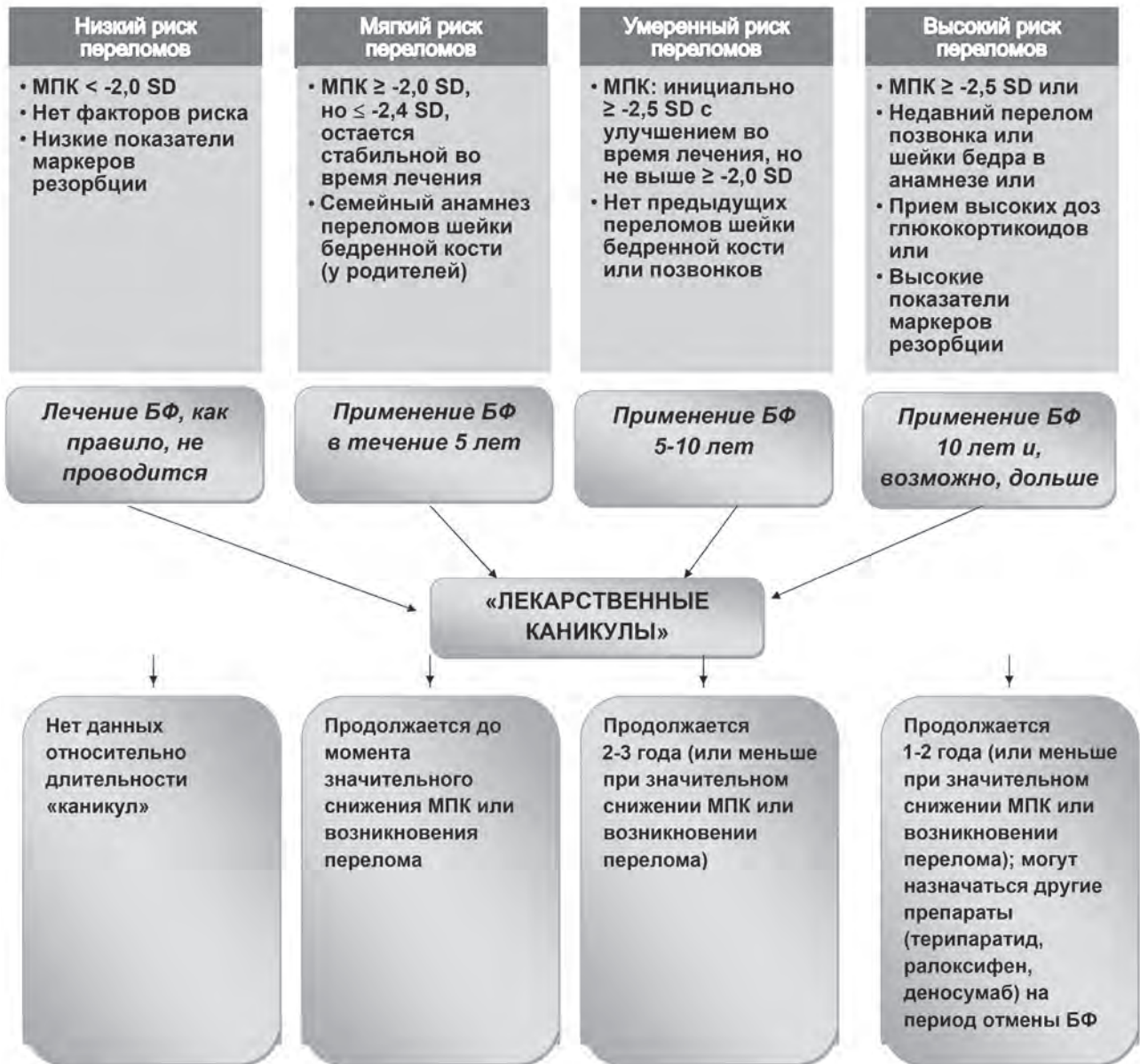
возник остеопоротический перелом. Пример: женщина 68 лет, менопауза с 50 лет, начальный Т-индекс = -2,3 SD, из факторов риска — отягощенный семейный анамнез (перелом у одного из родителей). БФ был назначен в течение 5 лет. «Лекарственные каникулы» могут быть рассмотрены через 5 лет лечения.

3. Умеренный риск перелома (*moderate risk of fracture*) — предлагается лечение БФ в течение 5-10 лет до достижения стабильных показателей МПК, после этого возможен перерыв в лечении 3-5 лет до возникновения значительной потери костной массы или перелома. Например: Женщина 72 лет, менопауза с 48 лет, самый низкий Т-индекс = -2,9 SD, нет факторов риска, нет остеопоротических переломов, была назначена терапия БФ в течение 7 лет, за это время — индекс = -2,0 SD, остеопоротические переломы не возникали. «Лекарственные каникулы» могут быть рассмотрены через 7 лет лечения. В это время необходима оценка риска переломов, контроль МПК и активности маркеров резорбции.
  4. Высокий риск переломов (*high risk of fracture*) — предполагает постоянное лечение антиостеопоротическими препаратами. Лечение БФ продолжается до 10 лет, а потом возможен перерыв в лечении БФ и переход на препараты с другим механизмом действия. Пример: женщина 75 лет, менопауза с 45 лет, страдает ревматоидным артритом, терапия глюкокортикоидами в течение 12 лет, зарегистрировано 2 вертебральных компрессионных перелома, перелом лучевой кости; наиболее низкий показатель Т-индекса = -3,6 SD. Применение БФ должно продолжаться в течение 10 лет и более, при решении проведения «лекарственных каникул» (возникновение побочных эффектов, ухудшение ответа на лечение, отсутствие приверженности) необходимо осуществить переход на препарат с другим механизмом действия — терипаратид, ралоксифен или деносуидаб.
- Другая группа авторов в 2013 г. модифицировала рекомендации по «лекарственным каникулам» в зависимости от категории риска, к которой можно отнести пациента [14]. 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 глюкокортикостероидов — 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 канику-

лы», 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.

На основании проведенных исследований установлена приблизительная безопасная и достаточная для достижения эффекта длительность терапии БФ. Для алендроната, ризедроната и ибандроната она составляет 5 лет, для золендроновой кислоты — 3 года. После этого периода может быть рассмотрена возможность «каникул» [2, 4]. На рис. 2 представлена предполагаемая длительность терапии БФ и «лекарственных каникул».

При остановке приема БФ обозначено несколько потенциальных параметров, требующих мониторинга для определения продолжающейся потери костной массы. Большинство рекомендаций сосредоточено на ежегодном проведении двухфотонной рентгеновской денситометрии (DEXA) с определением МПК. Показано, что наибольший эффект антиостеопоротической терапии наблюдается в первые 1-2 года применения БФ, затем МПК выходит на своеобразное плато, что удерживается в течение последующих лет [4, 20]. После остановки терапии потеря костной массы возобновляется ежегодно на 0,5-2,0%, что сопоставимо со скоростью потери костной массы у пациентов, получавших плацебо. Если потери костной массы превышают этот показатель (установлено значение максимальных по-



**Рис. 2. Длительность терапии БФ, стратификация риска переломов и показания к «лекарственным каникулам» и их длительность**

Примечание: БФ – бисфосфонат; МПК – минеральная плотность кости.



**Рис. 3.** Подходы к длительному лечению остеопороза. МПК — минеральная плотность кости; NTX — N-telopeptide cross-links, аминоктерминальный перекрестно-связанный пептидный фрагмент коллагена I типа; CTX — carboxyterminal collagen cross-link, карбокситерминальный перекрестно-связанный телопептид коллагена I типа; БФ — бисфосфонат

терь — МПК  $\geq 4\%$ ) или возникают переломы, то терапия БФ должна быть возобновлена раньше, а «лекарственные каникулы» должны быть прерваны. Кроме этого, ежегодные сканирования МПК могут быть дополнены исследованием маркеров резорбции кости. Существенным преимуществом является то, что их определение можно проводить через несколько недель/месяцев после начала «каникул». Проспективные исследования показали, что повышенные маркеры резорбции достоверно предсказывают повышенный риск переломов у женщин в постменопаузе [21]. Два маркера ремоделирования кости — карбокси- и аминоктерминальные телопептиды коллагена I типа (NTX, CTX) являются наиболее исследованными и валидными маркерами. Чем выше уровень NTX в моче, тем выше вероятность увеличения костного оборота и увеличения риска переломов [13]. На основании этих показателей сформированы подходы к определению длительности «лекарственных каникул», представленные на рис. 3. В общем, точная продолжительность «лекарственных каникул» неизвестна, она должна определяться индивидуально для каждого пациента, однако исследователи предлагают 1-2 года для пациентов с высоким риском (переключение на пре-

парат с другим механизмом действия) и 3-5 лет при умеренном/мягком риске [21]. Переоценка лечения должна проводиться ежегодно. В случае появления новых переломов, резкого возрастания активности маркеров резорбции и увеличения потерь МПК при денситометрии необходим рестарт приема БФ.

В заключение необходимо отметить, что БФ одобрены для лечения постменопаузального остеопороза и являются эффективными и безопасными препаратами, имеющими надежные доказательства снижения риска переломов. Их системная безопасность обусловлена исключительным связыванием с костью и отсутствием поглощения другими тканями, кроме почек. При этом серьезные нежелательные побочные эффекты на фоне терапии БФ возникают очень редко. Накопление БФ в кости после нескольких лет лечения позволяет осуществить перерывы в лечении без снижения антипереломного эффекта, что является уникальным механизмом, свойственным только БФ. Именно этот тезис положен в основу концепции «лекарственных каникул». Продолжительность лечения и длительность перерывов в лечении и должны быть адаптированы к индивидуальным особенностям пациента и клиническим обстоятельствам.

**Список использованной литературы**

1. Головач И.Ю. Бисфосфонаты и атипичные переломы бедра: современное состояние проблемы и ответы на дискуссионные вопросы / И.Ю. Головач // *Боль. Суставы. Позвоночник*. — 2012. — 1 (5). — С. 62-69.
2. Black D.M. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) / D.M. Black, I.R. Reid, S. Boonen et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2012. — Vol. 27, № 2. — P. 243-254.
3. Black D.M. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis — for whom and for how long? / D.M. Black, D.C. Bauer, A.V. Schwartz et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — 2051-2053.
4. Bone H. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women / H. Bone, D. Hosking, J. Devogelaer et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1189-1199.
5. Brown J.P. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis. Expected benefits, potential harms, and drug holidays / J.P. Brown, S. Morin, W. Leslie et al. // *Canadian Family Physician*. — 2014. — Vol. 60. — P. 324-333.
6. Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw / J. Compston // *Osteoporos Int.* — 2011. — Vol. 22 (12). — P. 2951-2961.
7. Compston J., Bilezikian J. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: The long and short of it / J. Compston, J. Bilezikian // *J. Bone Miner. Res.* — 2012. — Vol. 27. — P. 240-242.
8. Dell R. A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009 [abstract] / R. Dell, D. Greene, S.M. Ott, S. Silverman, E. Eiseimon, T. Funahashi et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 2010. — Vol. 25. — Astr. 12886-D.
9. Diab D.L., Watts N.B. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long / D.L. Diab, N.B. Watts // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* — 2013. — Vol. 5 (3). — P. 107-111.
10. Ioannidis G. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study / G. Ioannidis, A. Papaioannou, W.M. Hopman, N. Akhtar-Danesh, T. Anastasiades et al. // *CMAJ*. — 2009. — Vol. 181 (5). — P. 265-271.
11. Kanis J.A. On behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report / J.A. Kanis // *World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: Printed by University of Sheffield.*
12. Khan A.A., Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons / A.A. Khan, L.P. Rios, G.K. Sandor, N. Khan, E. Peters, M.O. Rahman et al. // *J. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 38 (7). — P. 1396-1402.
13. Looker A.C. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions / A.C. Looker, D.C. Bauer, C.H. Chesnut 3rd et al. // *Osteoporos Int.* — 2000. — Vol. 11. — P. 467-480.
14. McClung M. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday / M. McClung, S.T. Harris, P.D. Miller et al. // *Am. J. Med.* — 2013. — Vol. 126. — P. 13-20.
15. Nancollas G.H. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite / G.H. Nancollas, R. Tang, R.J. Phipps et al. // *Bone*. — 2006. — Vol. 38. — P. 617-627.
16. National Osteoporosis Foundation. America's bone health: The state of osteoporosis and low bone mass in our nation. — Washington, DC: 2002.
17. Papaioannou A. Lengthy hospitalization associated with vertebral fractures despite control for comorbid conditions / A. Papaioannou, J.D. Adachi, W. Parkinson, S.G. Tephenson, M. Bedard // *Osteoporos Int.* — 2001. — Vol. 12 (10). — P. 870-874.
18. Papaioannou A. Mortality, independence in living, and re-fracture one year following hip fracture in Canadians / A. Papaioannou, M.E. Wiktorowicz, J.D. Adachi, R. Goeree, E. Papadimitropoulos, M. Bedard // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2000. — Vol. 22 (8). — P. 591-597.
19. Papapoulos S., Cremers S. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children / S. Papapoulos, S. Cremers // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 1075-1076.
20. Ravn P. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group / P. Ravn, S.R. Weiss, J.A. Rodriguez-Portales et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 1492-1497.
21. Ro C., Cooper O. Bisphosphonate drug holiday: choosing appropriate candidates / C. Ro, O. Cooper // *Curr. Osteoporos. Rep.* — 2013. — Vol. 11 (1). — P. 45-51.
22. Rogers M.J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates / M.J. Rogers, J.C. Crockett, F.P. Coxon, J. Mönkkönen // *Bone*. — 2011. — Vol. 49 (1). — P. 34-41.
23. Russell R.G.G. Determinants of structure-function relationships among bisphosphonates / R.G.G. Russell // *Bone*. — 2007. — Vol. 40 (2). — P. 521-525.
24. Salaffi F. The burden of prevalent fractures on health-related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the IMOF study / F. Salaffi, M.A. Cimmino, M.N. Alavolta, M. Carotti, Di L. Matteo, P. Scendoni et al. // *J. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 34 (7). — P. 1551-1560.
25. Sambrook P.N. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study / S.P.N. Ambrook, I.D. Cameron, J.S. Chen, L.M. March, J.M. Simpson, R.G. Cumming et al. // *Osteoporos Int.* — 2011. — Vol. 22 (9). — P. 2551-2556.
26. Statistics Canada. Homicide offences, number and rate, by province and territory. — Ottawa, ON: Statistics Canada, 2011.
27. Transport Canada. 2007 casualty rates. — Ottawa, ON: Transport Canada, 2010.
28. Van Beck E. Dissociation of binding and antiresorptive properties of hydroxybisphosphonates by substitution of the hydroxyl group with an amino group / E. van Beck, C. Lowik, I. Que et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1996. — Vol. 11. — P. 1492-1497.
29. Villa J.C. Bisphosphonate Treatment in Osteoporosis: Optimal Duration of Therapy and the Incorporation of a Drug Holiday / J.C. Villa, A. Gianakos, J.M. Lane // *HSSJ*. — 2016. — Vol. 12 (1). — P. 66-73.
30. Watts N.B., Diab D.L. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis / N.B. Watts, D.L. Diab // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95. — P. 1555-1565.
31. Whitaker M. Bisphosphonates for osteoporosis — where do we go from here? / M. Whitaker, J. Guo, T. Kehoe et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 2048-2051.

Надійшла до редакції 27.10.2016

**TREATMENT OF OSTEOPOROSIS WITH BISPHOSPHONATES: ARE «DRUG HOLIDAYS» POSSIBLE?**

**I.Yu. Golovach**

**Abstract**

The questions of duration and safety for treatment of osteoporosis with bisphosphonates are among the most important in the medical practice. Today, the issues of efficiency are raised, as well as what categories of patients bisphosphonate therapy is indicated for, how long the drugs of this group could be used, and is it possible to suspend the bisphosphonates temporarily without increasing the risk of fractures. The article presents the new data on the possibility and the need for treatment interruptions of anti-osteoporotic drugs, so-called «drug holidays», without the loss of efficacy and the increased risk of fractures. The concept of «drug holidays» provides for the temporary suspension of active treatment with bisphosphonates in the safe period. It is believed that in this period the anti-resorptive effect of the drugs is preserved, so it is safe. The selection of candidates for the interruption in the treatment and the monitoring features during «holidays» should be adapted to individual patients.

**Keywords:** osteoporosis, bisphosphonates, treatment, «drug holidays», risk of fractures, efficacy.