

И.Ю. Головач, д.м.н., профессор, клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

# Длительный прием бисфосфонатов для лечения остеопороза и атипичные переломы бедра: существует ли связь?

**Лечение бисфосфонатами значительно снижает риск переломов у мужчин и женщин с остеопорозом. Это положение базируется на высококачественных рандомизированных контролируемых испытаниях с оценкой частоты переломов в качестве конечной точки. Преимущества бисфосфонатов также распространяются на другие нарушения метаболизма костной ткани и с успехом применяются в лечении болезни Педжета, метастатического поражения костей, миеломной болезни, глюкокортикоидиндуцированного остеопороза и многих других форм вторичного остеопороза.**

Сегодня бисфосфонаты считаются препаратами первого выбора в лечении остеопороза. Их достоинства заключаются в выборочном действии на костную ткань, самой мощной способности повышать минеральную плотность костной ткани (МПКТ) среди всех известных на сегодня антирезорбтивных средств и незначительной частоте побочных эффектов, риск которых существенно меньше по сравнению с преимуществами препаратов.

Терапия бисфосфонатами сопровождается рядом побочных эффектов, из которых наиболее известными и изученными являются расстройство желудочно-кишечного тракта. Их частота снижается при урежении приема бисфосфонатов (преимущества имеют препараты с приемом 1 раз в неделю и 1 раз в месяц), а также при соблюдении правил приема, общих для всех бисфосфонатов. Внутривенное введение бисфосфонатов (золедроновой кислоты) часто вызывает острую реакцию в виде гриппоподобного синдрома с лихорадкой, миалгиями, артралгиями, однако эти симптомы обычно проходят в течение нескольких дней. Высокие дозы бисфосфонатов, вводимые внутривенно, могут вызвать нарушение функции почек, поэтому внутривенные бисфосфонаты противопоказаны при тяжелой почечной недостаточности и требуют контроля у пациентов при снижении скорости клубочковой фильтрации. Использование бисфосфонатов для внутривенного введения (прежде всего золедроновая кислота в высоких дозах) связано с остеонекрозом челюсти. Однако такие эпизоды чаще регистрировались при применении бисфосфонатов в случае злокачественных заболеваний, а также после экстракции зубов во время инфузий препарата. Повышенный риск аритмий также чаще ассоциируется с применением золедроновой кислоты, но данное объединение может быть и случайным.

Начиная с 2005 года на медицинских конгрессах разного уровня представлен ряд докладов, а также опубликованы результаты наблюдений необычных, низкоэнергетических, с атипичной локализацией (подвертельные и диафизарные) переломов бедренной кости, которые возникают у пациентов, принимающих алендронат в течение 5-10 лет. Среди этих пациентов были и такие, у которых не определялся остеопороз

по денситометрическим критериям. Высказано мнение, что атипичные переломы могут быть связаны с длительным приемом бисфосфонатов и их негативным влиянием на костный метаболизм. Также описан возможный механизм, связанный с нарушением нормального ремоделирования вследствие длительной блокады костной резорбции и недостаточным «ремонт» возникающих микропереломов (микротрещин).

Прежде всего необходимо определить, что следует считать атипичным подвертельным переломом бедра. Подвертельные переломы определены как переломы, происходящие в зоне, расположенной дистальнее (от 2,5 до 5 см) малого вертела. Однако эта анатомическая классификация имеет несколько вариаций. Подвертельные переломы, связанные с длительным приемом бисфосфонатов, характеризуются определенными особенностями.

В качестве дефиниции для атипичных переломов была избрана такая, с которой можно было бы сравнивать результаты всех последующих исследований. Целевая группа экспертов Американского общества по костным и минеральным исследованиям (American Society for Bone and Mineral Research, ASBMR) определила главные и неглавные признаки полных и неполных атипичных бедренных переломов. Основные (главные) характеристики включают их местоположение в субтрохантерной области (подвертельные) и в теле (диафизарные) бедренной кости, наличие поперечной или короткой наклонной ориентации перелома (30°), минимальную взаимосвязь с травмой или отсутствие таковой, острый выступ при полном переломе и отсутствие дробления (неоскольчатые переломы). Неглавные особенности атипичных переломов включают их взаимосвязь с утолщением коркового слоя кости, периостальную реакцию боковой коры, продромальные боли (иногда в течение месяца в паховой области и поясничном отделе позвоночника), билатеральность, отсроченное заживление, коморбидность с иными заболеваниями и сопутствующим использованием других лекарственных средств, включая бисфосфонаты и другие антирезорбтивные средства, глюкокортикоиды и ингибиторы протонной помпы. Типичная рентгенограмма подобного перелома представлена на рисунке.

Характерные отличия от «типичных подвертельных переломов» позволили выделить этот тип переломов в отдельную группу и гипотетически связать с приемом бисфосфонатов. В отличие от атипичных типичные подвертельные переломы характеризуются спиральной линией перелома, истончением коркового вещества диафиза, что является причиной хрупкости кости, частым наличием осколков.

Подвертельные переломы — довольно редкий тип перелома бедра, возникающий, как правило, в результате высокоэнергетических травм, патологического перелома в пожилом возрасте или остеопороза при низкоэнергетической травме. И хотя частота подвертельных переломов намного ниже, чем других переломов бедренной кости, на них приходится около 3% всех переломов бедренной кости у пожилых людей. Подвертельные переломы чаще встречаются у женщин, а средний возраст их возникновения превышает 80 лет. F. Leung и соавт. (2010) опубликовали ретроспективный анализ, целью которого было документирование частоты низкоэнергетических подвертельных/диафизарных переломов бедра в Гонконге за пятилетний период. В общей сложности было выявлено 88 случаев подвертельных и 66 диафизарных бедренных переломов, что составило 3,9 и 2,9% всех зарегистрированных переломов на фоне остеопороза.

Предположение о связи между длительным применением бисфосфонатов (алендроната) и необычными диафизарными переломами бедренной кости впервые высказано С. V. Odvina и соавт. в 2005 году. Речь шла о девяти пациентах с остеопорозом или остеопенией, леченных алендронатом в течение 3-8 лет, у которых были зарегистрированы низкоэнергетические переломы бедренной кости.

Появившаяся в 2008 году серия сообщений о случаях атипичных переломов костей (прежде всего бедренной кости) на фоне приема алендроната вызвала заинтересованность и обеспокоенность возможным новым побочным эффектом бисфосфонатов.

Несколько позже, в 2010 году, результаты анализа 26 публикаций клинических случаев возникновения атипичных переломов бедренной кости и тематических обзоров показали, что во всех описанных



И.Ю. Головач

случаях возникновения атипичных подвертельных переломов имело место длительное применение алендроната. Однако мы располагаем и другими данными, которые свидетельствуют об отсутствии четкой связи между возникновением атипичных переломов и приемом бисфосфонатов.

Так, F. Leung и соавт. (2009) ретроспективно оценили всех пациентов с диафизарными бедренными переломами костей за период 2003-2008 гг. и выделили 10 пациентов, которые сообщили о длительном применении бисфосфонатов. У всех пациентов костный обмен характеризовался низким уровнем, также были значительно снижены маркеры формирования костей. Однако авторы обратили внимание на крайне низкий процент общего числа бедренных диафизарных и подвертельных переломов, связанных с приемом бисфосфонатов.

Nieves и соавт. изучали ассоциацию подвертельных переломов



**Рис. Рентгенограмма пациентки, 82 года, с атипичным подвертельным переломом бедра (Bush L.A., Chew F.S., 2009)**

Основные признаки, по которым данный перелом отнесен к атипичным: расположение в субтрохантерной области, поперечная ориентация перелома, отсутствие дробления, наличие утолщения коркового вещества.

с приемом бисфосфонатов по результатам исследований. При обобщении данных оказалось, что частота подвертельных переломов была выше, чем других локализаций, у женщин, принимающих оральные бисфосфонаты. Однако неизвестно, предшествовала ли травма возникновению переломов или нет. Это исследование также содержит ограничения в виде отсутствия рентгенологического контроля, клинической оценки и информации о типе и длительности использованного бисфосфоната. Таким образом, наличие связи между возникновением переломов и приемом бисфосфонатов не было доказано.

В 2010 году опубликовано еще одно исследование D.M. Black et al., в котором указывалось на низкую частоту возникновения атипичных переломов (подвертельных или диафизарных) у женщин с анамнезом приема бисфосфонатов около 10 лет. Как и предыдущие, в которых пытались установить связь между приемом бисфосфонатов и возникновением атипичных переломов бедра, оно имело некоторые ограничения. Прежде всего это отсутствие рентгенологического анализа переломов. Кроме того, интерпретация этого анализа была ограничена небольшим количеством событий и большими доверительными интервалами.

J. Bilezikian и соавт. (2009) изучали частоту возникновения подвертельных переломов на фоне приема ризедроната при постменопаузальном остеопорозе в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы с участием 15 тыс. пациенток. В ходе исследования на протяжении 3 лет средняя частота возникновения подвертельных переломов на фоне приема ризедроната оказалась ниже таковой при приеме плацебо и составила 0,14% при приеме ризедроната в дозе 2,5 мг/сут (n=4998); 0,13% — при приеме ризедроната 5 мг/сут (n=5395); для сравнения — в группе плацебо частота таких переломов составила 0,17%.

В другом активном контролируемом исследовании с использованием ризедроната в разных дозировках (35 мг 1 раз в неделю, 75 мг на два последовательных дня в месяц, 150 мг один раз в месяц) случаев подвертельных переломов не было зарегистрировано.

Отчеты, связывающие долгосрочное использование бисфосфонатов с риском развития атипичных переломов бедренной кости, послужили поводом для создания целевой группы экспертов руководством Американского общества по костным и минеральным исследованиям (ASBMR) с целью рассмотрения ключевых вопросов, связанных с этой проблемой. Мультидисциплинарная экспертная группа рассмотрела все опубликованные на тот момент работы, касающиеся атипичных переломов бедренной кости, а также результаты доклинических исследований, которые могли бы прояснить их возможный патогенез. В июне 2008 года FDA запросила информацию у всех производителей бисфосфонатов в отношении потенциальных сигналов возникновения атипичных переломов бедра

у женщин с остеопорозом, лечение которых осуществлялось данными лекарственными средствами. Оказалось, что повышенный риск переломов у женщин, использующих бисфосфонаты, полностью отсутствовал. Полученные результаты показали, что среди пациенток, принимавших бисфосфонаты, атипичные переломы бедра встречались с такой же частотой, как и среди остальных женщин, страдающих остеопорозом и не принимающих данные препараты.

Что касается гистоморфометрических исследований, то их результаты оказались противоречивыми, а патоморфологическая основа возникновения атипичного перелома так и не определена.

В 2009 году были сделаны первые выводы FDA по вопросу о взаимосвязи длительного приема бисфосфонатов и атипичных переломов. Первая работа, на которую ссылается в своем сообщении FDA, продемонстрировала приблизительно одинаковую частоту подвертельных переломов костей в национальной датской когорте при приеме и отсутствии приема алендроната. Исследователи пришли к выводу, что переломы в обеих группах следует рассматривать как последствия остеопороза, а не медикаментозного влияния. Второе исследование продемонстрировало частоту возникновения подвертельных переломов на фоне приема алендроната в шведской популяции — 1/1000 в год, что было в 46 раз выше, чем у пациентов, нелеченных данными препаратами. Однако после долгих статистических сопоставлений с общей частотой переломов и темпами их роста ученые пришли к выводу, что это приемлемый риск. И действительно, с поправкой на возраст частота переломов бедра в США неуклонно снижалась за период с 1995 по 2005 год, что совпало со временем введения бисфосфонатов на рынок. Оба реестра исследований предположили, что чаще подвертельные переломы случались у пациентов, принимающих глюкокортикоиды.

Несмотря на первые полученные ответы, вопрос о том, имеют ли атипичные подвертельные переломы бедренной кости причинную связь с терапией бисфосфонатами, широко обсуждается в мире, но пока еще окончательно не решен. Мнение, что бисфосфонаты повышают риск атипичных подвертельных переломов бедра, базируется на описаниях клинических случаев и ретроспективном анализе историй болезни пациентов с атипичными подвертельными/диафизарными переломами. В целом эти данные подчеркнули масштаб проблемы, но их недостаточно, чтобы доказать, что длительный прием бисфосфонатов ассоциирован с возникновением этих переломов, тем более вопрос не может ставиться одинаково по отношению ко всем представителям этого класса. Предположения о последствиях долгосрочного подавления активной резорбции костной ткани в виде повышенной минерализации костей, изменения в составе минеральной матрицы и увеличения микроповреждений не являются прямым доказательством влияния терапии бисфосфонатами на увеличение частоты атипичных переломов.

Вместе с тем двусторонние переломы у многих пациентов подтверждают подозрение о стрессовом механизме возникновения травмы и наличии дополнительных механизмов, кроме приема лекарственных средств, модулирующих костный метаболизм.

Еще одна проблема заключается в сложности предоставления рентгенологических и клинических характеристик переломов, связанных с приемом бисфосфонатов. Во многих случаях было трудно отделить влияние других факторов. Так, в большинстве исследований, описавших возникновение атипичных переломов бедра, пациенты принимали глюкокортикоиды и имели вторичный остеопороз, что само по себе может быть фактором риска развития подвертельных переломов и извращения костного метаболизма.

С позиций доказательной медицины вопрос о наличии причинно-следственной связи между приемом бисфосфонатов и возникновением атипичных переломов бедра должен решаться путем проведения рандомизированных клинических исследований. Однако низкая частота развития таких переломов и разная длительность приема бисфосфонатов не позволяет выявить значимых корреляционных связей между событиями.

На сегодняшний день главным вопросом для врачей, занимающихся проблемой остеопороза и лечения больных, является выделение группы пациентов с наиболее высоким риском развития атипичных подвертельных/диафизарных переломов на фоне низкоэнергетической травмы. За исключением долгосрочного приема алендроната, в исследованиях с которым было отмечено увеличение частоты атипичных переломов, как факторы риска следует рассматривать длительный прием глюкокортикоидов, ингибиторов протонной помпы, кальцитонина и женский пол.

Таким образом, ряд актуальных вопросов и направлений исследований в области изучения проблемы атипичных переломов на сегодня определен следующим образом:

- Стандартизация определения «подвертельный» перелом, в том числе «типичных» и «атипичных».
- Предоставление описательной эпидемиологии на основе крупномасштабных исследований с четкой стандартизированной рентгенографической характеристикой.
- Определение частоты перелома бедренной кости, механизма повреждения и сопутствующей патологии.
- Идентификация факторов риска, которые с большой вероятностью связаны с приемом бисфосфонатов.
- Патофизиологические исследования и определения механизма дифференциации атрауматического перелома (на фоне недостаточности кости) от низкотравматического перелома.
- Проведение долгосрочных, крупных, перспективных, наблюдательных исследований, позволяющих оценить частоту подвертельных/диафизарных переломов у пациентов, принимающих и не принимающих бисфосфонаты.

- Проведение долгосрочных, крупных, перспективных, наблюдательных исследований у пациентов с подвертельными/диафизарными переломами бедра для оценки особенностей заживления перелома.

- Изучение необходимости добавления препаратов анаболического действия (активные метаболиты витамина D, терипаратид) к бисфосфонатам для предупреждения возможного возникновения подвертельных/диафизарных переломов.

Подводя итог многим исследованиям и описаниям клинических случаев по проблеме возникновения подвертельных/диафизарных переломов бедренной кости, необходимо отметить, что обзор полученных данных не показал увеличения риска переломов для женщин, принимающих бисфосфонаты, и не выявил четкой связи между длительным приемом бисфосфонатов и развитием атипичных переломов бедра. На современном этапе для подавляющего большинства пациентов с остеопорозом именно бисфосфонаты являются важным и мощным оружием против переломов, и их преимуществам намного перевешивают риски их использования.

В настоящее время FDA продолжает активно изучать этот вопрос. В 2011 году прошли два мировых конгресса, посвященных проблеме остеопороза, на которых очень остро дискутировалась проблема связи приема бисфосфонатов и возникновения атипичных подвертельных/диафизарных переломов бедренной кости — XI Европейский конгресс по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ECCEO, Валенсия, 23-26 марта 2011 г.) и III Объединенный конгресс Европейского общества кальцифицированных тканей и Международного общества костей и минералов (ECTS&IBMS, Афины, 7-11 мая 2011 г.). В результате были сформулированы основные выводы по данной проблеме, которые представлены ниже.

1. В настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих повышенный риск этого типа переломов при длительном приеме бисфосфонатов, а также не определены четкие механизмы, позволяющие объяснить такую связь.

2. Бисфосфонаты проявили себя как эффективное средство в профилактике и лечении переломов, возникающих на фоне остеопороза.

3. В настоящее время нет данных о потенциальной полезности определения биомаркеров костной ткани и минеральной плотности костной ткани для обоснования решений, касающихся продолжения или прекращения терапии бисфосфонатами.

4. Клиническая оценка риска переломов (например, FRAX) не позволяет выявить пациентов с риском возникновения атипичных переломов бедренной кости и принимать решение относительно продолжения или прекращения лечения.

FDA рекомендовало пациентам продолжать прием бисфосфонатов, если врач не принял иного решения, и информировать работников здравоохранения о случаях атипичного перелома подвертельной области бедренной кости.






# німесулід **Німесил**®

-  **30 пакетиків із гранулятом для приготування суспензії**
-  **100 мг у кожному пакетикі по 100 мг два рази на добу**
-  **курс лікування до 15 днів**

**влучно досягнута ціль**

## ЦОГ-2



-  **висока гастроінтестинальна безпека<sup>1</sup>**
-  **висока антиколагеназна активність, зменшення деструкції хрящової тканини<sup>2</sup>**
-  **додаткове інгібування IL-1, IL-6, та ФНП- $\alpha$ <sup>3</sup>**

<sup>1</sup> J.R. Laporte, L. Ibanez, X. Vidal, L. Vendrell and R. Leone. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

<sup>2</sup> A. Barracchini, N. Franceschini, G. Amicosante, A. Oratore, G. Minisola, G. Pantaleoni and A. di Giulio. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.

<sup>3</sup> A. Bennett and G. Villa. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.