

- stress reactions. J. Orthop. Surg. (HongKong) 2011; 19 (1):89-92.
51. Watts N.B., Chines A., Olszynski W.P., McKeever C.D., McClung M.R., Zhou X., Grauer A. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. Osteoporos Int. 2008; 19 (3): 365-372.
52. Watts N.B., Diab D.L. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95 (4):1555-1565.
53. Weil Y.A., Rivkin G., Safran O., Liebergall M., Foldes A.J. The outcome of surgically treated femur fractures associated with long-term bisphosphonate use. J. Trauma 2011; 71 (1):186-190.
54. Yoon R.S., Beebe K.S., Benevenia J. Prophylactic bilateral intramedullary femoral nails for bisphosphonate-associated signs of impending subtrochanteric hip fracture. Orthopedics. 2010. Apr. 16:267-270. doi: 10.3928/01477447-20100225-21 (режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Голубев Георгий Шотаевич – д.м.н., профессор заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ЛФК и спортивной медицины ФПК и ППС  
e-mail: ortho-rostgmu@yandex.ru

Рукопись поступила 29.09.2012

**Уважаемые читатели!**

*В связи с тем, что вопрос об атипичных переломах бедренной кости на фоне длительного приема бисфосфонатов, а также проблема медикаментозного лечения системного остеопороза у пациентов травматолого-ортопедического профиля в целом являются весьма актуальными, предлагаем Вашему вниманию мнение экспертов, занимающихся исследованиями в данной области.*

*Приглашаем заинтересованных лиц принять участие в дальнейшем обсуждении данной проблемы, высказать свое мнение или представить результаты собственных исследований.*

## **К ВОПРОСУ О РИСКЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АТИПИЧНЫХ ПЕРЕЛОМОВ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ БИСФОСФОНАТОВ**

Травматологам-ортопедам хорошо известны сложности лечения многочисленной группы больных с малоэнергетическими переломами костей, у которых они возникают в результате даже незначительной травмы и, как правило, на фоне системного остеопороза. Поэтому закономерный интерес специалистов вызывают сведения о том, что бисфосфонаты, являющиеся самой назначаемой группой антиостеопоротических препаратов и используемые в клинической практике уже более 40 лет, могут повышать риск развития атипичных переломов бедренной кости при длительном приеме. Количество публикаций на эту тему, начиная с 2005 года, постоянно растет. Однако на русском языке единственная статья по рассматриваемому вопросу была опубликована на Украине лишь в прошлом году [1]. Поэтому критический обзор литературы, подготовленный Г.Ш. Голубевым, являющийся первой журнальной публикацией на эту тему в нашей стране, представляется весьма актуальным и своевременным.

Необходимо отметить, что дискуссия о риске атипичных переломов костей на фоне длительного приема бисфосфонатов проходит не только в научной литературе, но также на профильных научных конференциях. Кроме того, по рассматриваемому вопросу высказывают свое мнение организации, контролирующие рынок фармакологических препаратов, в частности Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency – ЕМА). Надеемся, что дополнительная информация из этих источников, а также мнение травматолога-ортопеда и ревматолога, целенаправленно отслеживающих развернувшуюся дискуссию, будет интересно и полезно заинтересованным специалистам.

Прежде всего, следует отметить, что действие бисфосфонатов связано с их влиянием на минеральный обмен. Они сокращают продолжительность жизни остеокластов, вызывая их программированную гибель (апоптоз) и благодаря этому оказывают выраженный антирезорбтивный эффект. При этом повышается

минеральная плотность костной ткани и достоверно снижается риск развития малоэнергетических переломов костей.

Однако постоянное угнетение процессов резорбции костной ткани на протяжении нескольких лет теоретически может приводить к нежелательным изменениям ее свойств, когда прочность костей будет снижаться на фоне повышения их минеральной плотности. Кроме того, известно, что бисфосфонаты накапливаются преимущественно в зонах с высокой остеогенной активностью, например, в участках «ремонта» микротрещин костных балок. За счет этого их фокальные эффекты могут усиливаться под воздействием избыточной концентрации в таких зонах. Поэтому теоретические предпосылки повышения риска атипичных переломов костей при многолетнем приеме бисфосфонатов представляются вполне обоснованными.

Во-вторых, рассматриваемый нежелательный эффект является общим для группы бисфосфонатов и присущ всем входящим в нее лекарствам. Не являются исключением и препараты золедроновой кислоты, отличающиеся самым мощным и продолжительным действием – около года после однократного внутривенного введения. В частности, сведения об атипичных переломах бедренной кости у пациентов, участвовавших в исследовании «HORIZON» по изучению эффективности терапии препаратом золедроновой кислоты, приведены в работе D.M. Black с соавторами [2]. При этом относительный риск атипичных переломов бедренной кости у этих больных по сравнению с принимавшими плацебо был оценен авторами даже выше (1,50), чем при терапии наиболее часто используемыми препаратами алендроновой кислоты (1,03). В этой же работе были приведены результаты расчетов, согласно которым для предотвращения одного малоэнергетического перелома бедренной кости достаточно пролечить бисфосфонатами 90 пациентов, а развитие одного атипичного перелома вероятно лишь после терапии около 3000 больных.

Актуальность и неясность рассматриваемого вопроса были отмечены на III объединенной научной конференции European Calcified Tissue Society (ECTS) и International Bone and Mineral Society (IBMS), проходившей в Афинах в мае 2011 года, в рамках которой была проведена специальная дискуссия на тему: «Атипичные переломы бедренной кости как следствие приема бисфосфонатов». При этом вначале были заслушаны мнения экспертов. В частности, Thomas Einhorn (Бостон, США), отстаивавший позицию «за» возможное отрицательное влияние длительного приема бисфосфонатов

на развитие атипичных переломов, отметил накопление большого массива соответствующих данных, представленных в 55 статьях, проанализировавших 283 наблюдения атипичных переломов бедренной кости, а также примерно в 80 отдельных описаниях клинических случаев. Кроме того, им были проанализированы патогенетические предпосылки возникновения таких переломов в обсуждаемых условиях.

Второй эксперт – Во Abrahamsen (Копенгаген, Дания), обосновывавший соответствующую позицию «против», подчеркнул отсутствие специальных рандомизированных исследований и достоверных эпидемиологических данных по обсуждаемому вопросу, а также исключительную редкость развития рассматриваемых переломов и неполное их соответствие всем отличительным критериям в описанных клинических наблюдениях. Тем не менее, итоговое интерактивное голосование, проведенное среди почти 300 присутствовавших в зале врачей, определило мнение большинства из них (около 60%) о возможности причинно-следственной связи между длительным приемом бисфосфонатов и развитием атипичных переломов бедренной кости.

Немногом ранее – 15 апреля 2011 года – профильный комитет (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) Европейского медицинского агентства (ЕМА) разместил на официальном сайте этой организации соответствующий пресс-релиз [5]. В нем отмечалось, что указанный комитет пересмотрел все сообщения о случаях стрессовых переломов у пациентов, получавших бисфосфонаты, проанализировал данные имевшихся публикаций и соответствующих эпидемиологических исследований, а также информацию, предоставленную компаниями, производящими бисфосфонаты. В итоге комитет отметил возрастающее число сообщений об атипичных переломах бедренной кости на фоне приема бисфосфонатов, начиная с 2008 года. Он согласился с тем, что это может быть связано с действием препаратов указанной группы, хотя точный механизм возникновения атипичных переломов изучен пока недостаточно. Было также отмечено, что развитие атипичных переломов костей является классовым эффектом бисфосфонатов, однако преимущества их применения перевешивают эти риски. Тем не менее, информация о препаратах этой группы должна быть изменена, чтобы добавить предупреждение по указанному риску [5].

Через три месяца – 13 июля 2011 года – Европейское медицинское агентство (ЕМА) разместило на своем сайте официальные рекомендации для врачей и пациентов [6], среди которых, в частности, были следующие:

– Врачи, назначающие бисфосфонаты, должны знать, что при длительном их использовании могут редко происходить атипичные переломы бедренной кости. Если атипичные переломы возникли или подозреваются на одном бедре, то необходимо исследовать и другое бедро.

– Врачам, назначающим эти препараты для профилактики или лечения остеопороза, следует регулярно пересматривать необходимость продолжения лечения, особенно после пяти лет использования бисфосфонатов.

– Пациенты, принимающие бисфосфонаты, должны быть осведомлены о риске атипичных переломов бедренной кости. Они должны сразу сообщать своему врачу о случаях появления боли или дискомфорта в области бедра или паховой области, так как это может быть признаком или предвестником атипичного перелома бедренной кости. При возникновении вопросов пациентам следует незамедлительно обращаться к своему врачу или фармацевту.

– Пока не станет известно больше, врачам рекомендуется рассматривать вопрос о прекращении приема бисфосфонатов (алендронат и ризедронат) после пяти лет, а для препаратов золедроновой кислоты – после трех лет терапии у пациентов с низким риском малоэнергетических переломов костей. При этом для пациентов с высоким риском таких переломов продолжение приема бисфосфонатов может быть оправдано.

– После прекращения применения бисфосфонатов рекомендуется контроль состояния минеральной плотности костной ткани (МПКТ) посредством рентгеновской денситометрии два раза в год. При быстром снижении показателя МПКТ (более чем на 3% в позвоночнике или 4–5% на бедре против уровня, на котором была остановлена терапия бисфосфонатами) может быть возобновлен их прием или назначен другой антиостеопоротический препарат. При этом в настоящее время неясно, приведет ли возобновление приема бисфосфонатов к снижению риска переломов и будет ли оно полезно пациентам.

В целом, следует отметить, что целесообразность длительного (более 5 лет) и постоянного приема бисфосфонатов с целью коррекции системного остеопороза ставится в настоящее время под сомнение, так как эффективность такой терапии постепенно снижается, а риск негативных ее последствий может возрастать. В рассматриваемых клинических случаях может оказаться полезной тактика «лекарственных каникул» (drug holiday), предполагающая временное прекращение приема препаратов обсуждаемой группы. В частности, по расчетам

J. Schilcher с соавторами [4], через год после прекращения приема бисфосфонатов риск возникновения атипичных переломов бедренной кости снижается на 70%.

Кроме того, для лечения системного остеопороза после прекращения терапии бисфосфонатами могут быть назначены также и другие антиостеопоротические препараты. Среди таковых рекомендуется прием нового антирезорбтивного препарата деносумаба (пролиа) – в случаях высокого уровня индикаторов костного метаболизма или стимулятора костеобразования терипаратида (фортео) – при низком уровне костного обмена (на основании изучения динамики P1NP – N-терминального пропептида проколлагена первого типа) [6]. Известно также, что выраженный положительный эффект на минеральную плотность костной ткани и качественные ее характеристики (увеличение толщины костных балок и уменьшение межбалочного пространства) у пациентов, длительно получавших бисфосфонаты, оказывает прием в течение года ранелата стронция (бивалоса). Указанные результаты были подтверждены парными костными биопсиями у 15 пациентов в специально проведенном исследовании V.Busse et al. [3].

Таким образом, на наш взгляд, можно согласиться с авторами обсуждаемой обзорной статьи в том, что бисфосфонаты по праву считаются сегодня эффективными препаратами, снижающими риск переломов любых локализаций при системном остеопорозе. Знания об их эффективности базируются на высококачественных рандомизированных контролируемых клинических испытаниях с оценкой в качестве конечной точки частоты малоэнергетических переломов костей. Атипичные переломы бедренной кости наблюдаются достаточно редко, а для неоспоримого доказательства их связи с длительным приемом бисфосфонатов требуется проведение дополнительных и специально спланированных рандомизированных клинических исследований. Для большинства, хотя и не для всех пациентов, польза от лечения бисфосфонатамикратно превышает риск развития обсуждаемых переломов.

Однако постоянный прием препаратов рассматриваемой группы на протяжении более 3–5 лет должен вызывать у лечащих врачей обоснованную настороженность. Следует тщательно оценивать преимущества и риски продолжения такой терапии для каждого конкретного пациента и при необходимости прерывать лечение бисфосфонатами. При этом длительность перерыва зависит от особенностей пациента и, прежде всего, от оценки риска возникновения мало-

энергетических переломов костей. Кроме того, в ряде случаев, особенно при низком уровне показателей костного обмена, очевидно, следует рекомендовать переход на терапию другими антиостеопоротическими препаратами, обладающими способностью стимулировать формирование костной ткани.

### Литература

1. Головач И.Ю. Бисфосфонаты и атипичные переломы бедра: современное состояние проблемы и ответы на дискуссионные вопросы. Боль. Суставы. Позвоночник. 2012;1(5):62-69.  
*Golovach I.Yu. Bisfosfonaty i atipichnyye perelomy bedra: sovremennoye sostoyaniye problemy i otvety na diskussionnyye voprosy [Bisphosphonates and atypical fractures of the hip: current problems and answers to discussion questions]. Bol'. Sustavy. Pozvonochnik. 2012;1(5):62-69.*
2. 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; 362:1761-1771.
3. Busse B., Pnemel M., Jobke B., Hahn M., Zustin J., Semlert J., Amling M. Treatment. Histomorphometric and pXRF/EDX analysis of paired iliac crest bone biopsies in 15 patients. J. Bone Miner. Res. 2007; 22 (Suppl. 1):484-485. Abstract W 477.
4. European Medicines Agency concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. Rare atypical fractures of the femur: a class effect of bisphosphonates. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/04/WC500105281.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/04/WC500105281.pdf).
5. Questions and answers on the review of bisphosphonates and atypical stress fractures. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Bisphosphonates\\_31/WC500105287.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500105287.pdf).
6. Schilcher J., Michaelsson K., Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. N. Engl. J. Med. 2011;364:1728-1737.

**Кочиш Александр Юрьевич**

д.м.н., профессор заместитель директора по научной и учебной работе ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России  
e-mail: auk1959@mail.ru;

**Головач Ирина Юрьевна**

д.м.н., профессор Главный терапевт Управления здравоохранения и медицинского обеспечения Государственного управления делами Президента Украины  
e-mail: golovachirina@gmail.com.