

## АТИПИЧНЫЕ ПЕРЕЛОМЫ БЕДРА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ БИСФОСФОНАТАМИ (КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Г.Ш. Голубев

*ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
и.о. ректора – д.м.н., профессор С.В. Шлык  
г. Ростов-на Дону*

Анализируются доказательства связи длительной терапии остеопороза бисфосфонатами с атипичным переломом бедра. Ссылки на публикации отобраны из базы PubMed. Проведены оценка уровня доказательности статей, извлечение количественной информации об атипичных переломах.

Описаны клинические и рентгенологические характеристики атипичных переломов. В публикациях 4-го уровня высказываются предположения о связи атипичных переломов с многолетним (более 5 лет) лечением бисфосфонатами (алендронат, ибандронат). Атипичных переломов, связанных с лечением остеопороза золедроновой кислотой, не описано.

Данные мета-анализов, post-hoc анализов клинических испытаний бисфосфонатов в отношении атипичных переломов противоречивы. Не найдено мета-анализов и рандомизированных клинических испытаний, статистически достоверно доказывающих связь «атипичных переломов» с длительным лечением остеопороза бисфосфонатами.

Несмотря на редкость атипичных переломов и сомнительные доказательства их связи с терапией бисфосфонатами, врачи и пациенты должны быть информированы о такой возможности. Обсуждаются принципы рационального планирования терапии бисфосфонатами. Рекомендуется использование практики «отдыха от лекарств», основанной на сохранении терапевтического эффекта бисфосфонатов в течение длительного периода (годы) после их отмены. Предложены клинические рекомендации по снижению риска осложнений терапии бисфосфонатами, диагностике и лечению атипичных переломов для специалистов, занимающихся лечением остеопороза, переломов и их последствий.

Для доказательства достоверной связи атипичных переломов бедра с длительным лечением остеопороза бисфосфонатами необходимы дополнительные эпидемиологические и клинические исследования.

Бисфосфонаты являются эффективными и достаточно безопасными препаратами, снижающими риск переломов любых локализаций при остеопорозе. Клинические преимущества их использования несопоставимы с сомнительным риском атипичных переломов.

**Ключевые слова:** остеопороз, алендронат, ибандронат, золедроновая кислота, переломы бедра, химически индуцированные переломы, атипичные переломы.

## ATYPICAL FRACTURES DUE TO LONG TREATMENT WITH BIPHOSPHONATES (CRITICAL REVIEW)

G.Sh. Golubev

*Rostov State Medical University,  
acting chancellor – S.V. Shlyk, MD Professor  
Rostov-na-Donu*

This paper reviews the evidence for an association between atypical subtrochanteric fractures and long-term bisphosphonate use. A PubMed search of literature was performed. Estimation of scientific level of evidences, extraction of quantitative data about atypical fractures from publication were performed.

Common clinical and X-ray features of 'atypical' fractures are described. Level IV publications contain assumptions of relationship between long term (more than 5 years) bisphosphonates' (alendronate, ibandronate) treatment and atypical fractures. No data found about connection between zoledronic acid and atypical fractures.

Data about relative risk of atypical fractures which is retrieved from meta-analysis's and post-hoc analysis's of randomized clinical investigations is discrepant. No meta-analysis's and randomized clinical investigations with statistically valid evidence of correlation between atypical fractures and long term bisphosphonates treatment have been found.

Despite the relative rarity of atypical femoral fractures and doubtful evidences of their connection to bisphosphonates therapy, physicians and patients should be made aware of the possibility of such phenomenon. Principles of rational bisphosphonates therapy are being discussing. Because bisphosphonates accumulate in bone, they create a reservoir leading to continued release from bone for months or years after treatment is stopped. The feature described above is the base to recommendation for a drug holiday after 5-10 yr of bisphosphonate treatment. Clinical recommendations to reduce risks, rational diagnostic and surgical algorithm to treat atypical fractures are proposed for physicians dealing with osteoporosis, osteoporotic fractures and their consequences.

Researches should be undertaken to get additional epidemiologic and clinical data to establish the true relationship between atypical fractures and long term bisphosphonates using.

Bisphosphonates are effective and relatively safe remedies which reduce risk of osteoporotic fractures of any part of skeleton. Clinical advantages of bisphosphonates using exceed the doubtful and unproved risk of atypical fractures.

**Key words:** osteoporosis, alendronate, ibandronate, zoledronic acid, femur fractures, chemically induced fractures, atypical fractures.

Бисфосфонаты нашли широкое применение для лечения остеопороза, поскольку обладают рядом уникальных свойств [15]: высокой избирательностью к костной ткани; метаболической устойчивостью, что доказывается отсутствием производных бисфосфонатов в моче; очень низкой биодоступностью (от 1% до 5%) при пероральном приёме, объясняемой параклеточным механизмом транспорта [27]; хорошим профилем безопасности. Способность бисфосфонатов предотвращать остеопоротические переломы костей различной локализации не подвергается сомнению [17]. Однако в литературе обсуждаются данные о том, что длительное лечение бисфосфонатами нарушает метаболизм кости до такой степени, что её прочность снижается. Экспериментально показано также, что введение больших доз бисфосфонатов животным сопровождалось микроповреждениями костной ткани и даже переломами [21, 30].

В последние 7 лет появились публикации, описывающие специфическое осложнение – «атипичные переломы», связываемое с длительным приёмом бисфосфонатов.

Цель настоящей работы – обзор и анализ литературы, посвящённой атипичным переломам у больных с остеопорозом, длительно получающих терапию бисфосфонатами.

Атипичным в большинстве источников называется перелом, обладающий специфическими характеристиками [39, 43]:

- возникает при незначительной травме или её отсутствии;

- может иметь прдрому в виде неясных тупых ноющих болей в проекции намечающегося перелома;

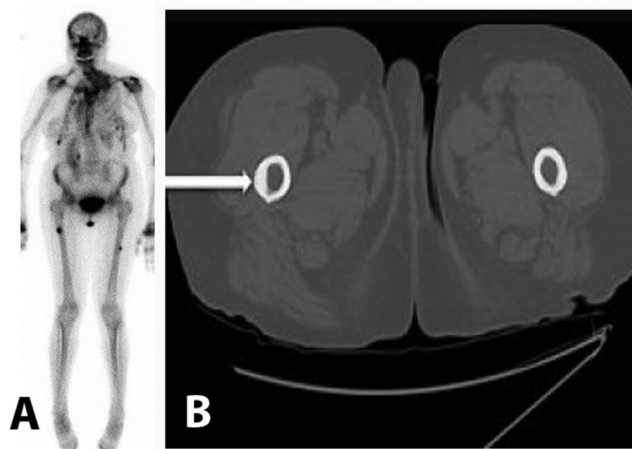
- локализуется, как правило, в участках длинных костей, подвергающихся усилиям растяжения – в подвертельной области или диафизе бедренной кости (цилиндры 31, 32 в соответствии с классификацией АО);

- имеет особенные рентгенологические признаки (рис. 1): потеря рентгенологической прозрачности и нарушение структуры латеральной части кортикального слоя кости; появление «шпоры, спикюлы», направленной наружу внутрь; поперечная или слегка скошенная плоскость излома; возможное появление горизонтальной рентген-прозрачной линии в центре утолщения незадолго до разъединения фрагментов или неполного перелома;

- дополнительные методы диагностики (компьютерная томограмма и сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ ) подтверждают морфологические изменения и метаболические нарушения костной ткани в зоне намечающегося перелома (рис. 2);



**Рис. 1.** Рентгенограммы 56-летней женщины с хроническими болями в проксимальном отделе левого бедра. демонстрируют прогрессирование структурных изменений в латеральной части кортикального слоя (утолщение, спикюла, увеличение рентгенологической плотности). Рентгенограмма **а** сделана за 2 года до рентгенограммы **б**, на которой видно появление рентгенпрозрачной линии (неполный перелом). Воспроизведено из American Journal of Roentgenology [13]



**Рис. 2.** На сцинтиграмме (А) с  $^{99m}\text{Tc}$  76-летней женщины определяются зоны нарушенного метаболизма костной ткани. Воспроизведено из The Journal of Bone and Joint Surgery (В) [48]. Компьютерная томограмма (В) демонстрирует двустороннее утолщение латеральных кортикальных слоёв бедренных костей. Воспроизведено из Orthopedics [54]

- происходит чаще у пациентов, имеющих длительный, обычно более 5 лет, анамнез приёма бисфосфонатов;

- отличается замедленной (кратно) длительностью периода консолидации.

В базе PubMed и научной электронной библиотеке eLibrary.ru проведён поиск полнотекстовых статей без языкового ограничения, опубликованных в интервале с 29 сентября 1995 г. (дата регистрации алендроната натрия) до 30 апреля 2012 г. Поиск включал ключевые слова: diphosphonates, bisphosphonates, antiresorptive, alendronate, pamidronate, etidronic acid, ibandronic acid, ibandronate, risedronic acid, risedronate, zoledronic acid, didronel, Actonel, Fosamax, Reclast, Bonviva, atypical, low-energy, subtrochanteric, spontaneous, stress, insufficiency, unusual, fracture, объединённые логическими операторами.

Поиск в eLibrary.ru осуществлён по ключевым словам «атипичный перелом» и «атипичные переломы».

Ссылки на источники, возвращённые запросами, анализировались на соответствие теме исследования, после чего использовались для получения полных текстов статей. Статьи оценивались в соответствии с уровнями доказательности [33]. Из отобранных статей извлекались сведения о дизайне исследования, наличии контрольной группы, количественных характеристиках исследуемых групп. Статистическая обработка осуществлялась в пакете SPSS.

Запрос к eLibrary.ru сообщил о 7 источниках по ключевым словам «атипичный перелом» и 34 публикациях по ключевым словам «атипичные переломы». Анализ рефератов этих работ позволил сделать выводы об их несоответствии теме настоящего исследования и, следовательно, об отсутствии публикаций об атипичных переломах при длительном лечении бисфосфонатами в российской литературе на момент исследования.

Из PubMed получены ссылки на 292 источника. Были удалены публикации, посвящённые атипичным переломам у больных с онкологической патологией, длительно получавших лечение бисфосфонатами, и у детей. Всего к рассмотрению принята 171 публикация: 155 основываются на клинических данных, 16 описывают результаты экспериментальных работ. Преобладают англоязычные источники (91,2%); 6,5% работ опубликованы исследователями европейских стран; 2,3% – Японии. Распределение количества публикаций по годам (рис. 3) демонстрирует возрастающий интерес к проблеме, инициированный в 2005 г. статьёй С. V. Odvina с соавторами [35].

Анализ степени доказательности публикаций выявил преобладание работ с уровнем 4 (описание клинических случаев или их серий, ретроспективный анализ) или 5 (мнение автора, объяснение на основе предполагаемых механизмов). В 2010–2012 гг. появились систематические обзоры результатов многоцентровых клинических испытаний – 4,52% (рис. 4, отмечены звёздочками).

Длительность приёма бисфосфонатов до возникновения переломов варьировала от 1 года до 16 лет. В 85% наблюдений пациенты получали алендронат, в сериях клинических случаев встречаются данные о назначениях памидроната, ибандроната, ризендроната. Не найдено клинических наблюдений, в которых возникновение атипичных переломов было бы связано с назначением золедроновой кислоты (Aclasta®/Reclast®, Novartis Pharmaceuticals Limited) в дозировке 5 мг в год.

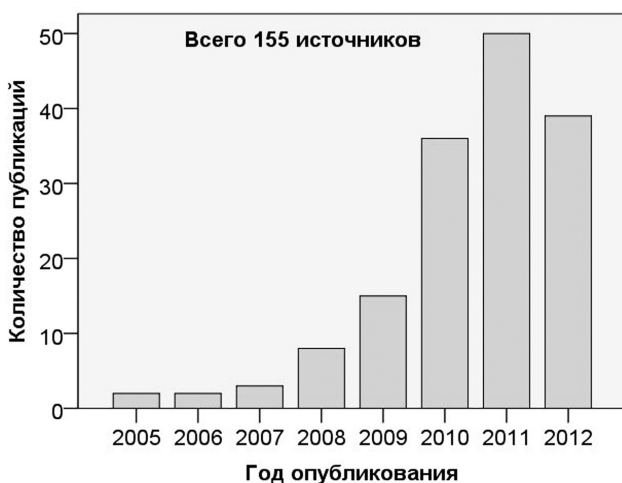


Рис. 3. Распределение количества публикаций по годам. Всего 155 источников, данные 2012 г. ограничены периодом с 01.01.2012 г. по 30.05.2012 г.

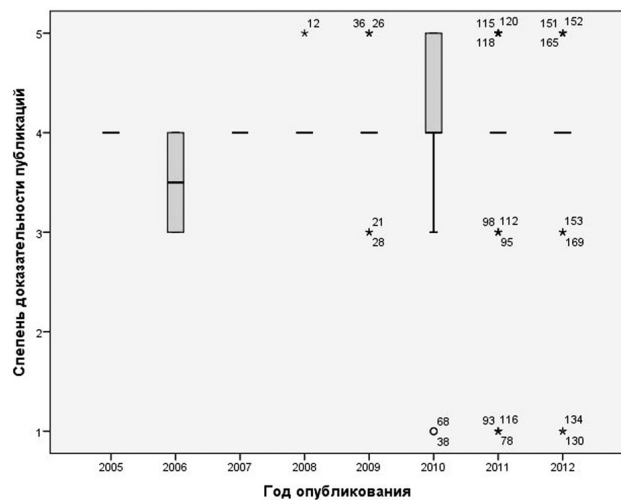


Рис. 4. Степень доказательности клинических публикаций и распределение по годам опубликования

В шведском популяционном исследовании [40] изучена частота переломов бедренной кости у пациенток в возрасте после 55 лет, длительно получавших терапию бисфосфонатами. Изучались архивы дооперационных рентгенограмм с целью выявления атипичных переломов. В выборке из 91956 женщин идентифицировали 3087 пациенток с длительным анамнезом получения бисфосфонатов. У пяти из них переломы были атипичными. Возраст пациенток превышал 75 лет, а средняя продолжительность лечения составляла 5,8 лет. У трёх из 88869 пациенток, не получавших бисфосфонаты, также были обнаружены атипичные переломы. Таким образом, частота атипичных переломов у пациентов, леченных бисфосфонатами, составила 1/1000 в год (95% CI 0,3–2) против 0,02/1000 (95% CI 0,004–0,1) в год. По результатам этого исследования риск возникновения атипичного перелома при длительном лечении бисфосфонатами оказался в 46 раз выше, чем у пожилых женщин, не получающих бисфосфонаты. Однако очевидная слабость описываемой работы заключается в том, что вывод основан на недостаточном (всего 8) количестве наблюдений атипичных переломов.

В исследовании В. Abrahamsen с соавторами, основанном на анализе данных Датского национального регистра выписки из стационаров, а также базы данных регистрации назначений лекарственных препаратов, были собраны сведения о 39567 пациентах, принимавших алендронат с 01.01.1996 г. по 31.12.2005 г., и 158268 пациентах такого же возраста и пола, не имевших назначений бисфосфонатов. По материалам выборки рассчитаны модели пропорционального риска, учитывающие продолжительность периода от начала приёма бисфосфоната до наступления перелома, смерти пациента или завершения исследования. Отмечено, что пациенты, получавшие бисфосфонаты, имели более высокий индекс коморбидности, особенно за счёт заболеваний лёгких и ревматоидной патологии, наличия последствий ранее перенесённых переломов других локализаций. В возрастной группе более 60 лет обнаружено 898 подвертельных и 720 диафизарных переломов, причём соотношение между высокоэнергетическими и низкоэнергетическими переломами составило приблизительно 2,5:1,0. Отмечено, что подвертельные и диафизарные переломы чаще, чем переломы шейки бедра, возникали у пациентов, получающих кортикостероиды (10,9%; 8,4% и 6,5% пациентов соответственно) [1].

Детальный анализ рисков, связанных с длительным приёмом бисфосфонатов, проведен в исследованиях В. Abrahamsen с соавторами

[1, 2], в соответствии с которыми лечение алендронатом увеличивало риск как переломов диафиза (HR=1,46; 95% CI 0,91–2,35; p=0,12), так и шейки бедренной кости (HR=1,45; 95% CI 1,21–1,74; p <0,001). Частота подвертельных переломов была практически одинаковой в группе алендроната (14%) и у нелеченных пациентов (13%; p=0,70). Показано также, что риск и перелома шейки бедра, и подвертельного/диафизарного перелома был значительно ниже у пациентов с более высокой приверженностью лечению алендронатом (HR=0,47 (0,34–0,65; p <0,001) и 0,28 (0,12–0,63; p <0,01) соответственно). Анализ выборки из 178 комплаентных лечению (> 80%) пациентов, принимавших алендронат более 6 лет, не выявил увеличения риска ни переломов шейки бедра (HR=1,24 (0,66–2,34); p=0,52), ни подвертельных/диафизарных переломов (HR=1,37 (0,22–8,62); p=0,74). Частота подвертельных и диафизарных переломов в этой подгруппе оказалась сходной с группой пациентов, не получавших алендронат (10% против 12,5% соответственно). Исследование не подтвердило связь увеличения частоты подвертельных переломов с длительным приёмом алендроната. Противоречивым является заключение об увеличении риска переломов шейки бедра, которое авторы объясняют высокой долей пациентов с остеопорозом, получающих алендронат и исходно имеющих большую вероятность такого перелома.

Наибольшим недостатком описанных работ, основанных на информации из национального регистра, является отсутствие анализа рентгенографических данных и, таким образом, невозможность точной идентификации изменений в структуре бедренных костей. Разделение переломов на группы (подвертельный, диафизарный, перелом шейки) было основано только на кодах патологии, внесённых в регистр.

В анализе результатов исследования FIT [9, 16] (алендронат) и HORIZON PFT [7, 12] (золедроновая кислота, 5 мг в год), проведенном D.M. Black с соавторами [6], делается заключение о том, что комбинированная частота «атипичных» переломов подвертельного и диафизарного цилиндров бедра составляет 2,3/10000 человеко-лет. Ни в материалах FIT, ни в HORIZON PFT также не отмечено значимого увеличения риска подвертельных и диафизарных переломов по сравнению с плацебо. Относительные риски составили для алендроната 1,03 (95% CI 0,1–16,5) в исследовании FIT и 1,5 (95% CI 0,3–9,0) для золедроновой кислоты в HORIZON-PFT [8].

Результаты этого post-hoc анализа подвергаются критике [25, 44], поскольку авторы не

имели доступа к рентгеновским архивам и поэтому не могли идентифицировать атипичные переломы. В выборке, насчитывающей около 14000 наблюдений только 1000 (7%) пациентов принимали бисфосфонаты более 4,5 лет, а 40% переломов произошли именно в этой группе. Кроме того, доверительные интервалы для рассчитанных рисков переломов широки, что затрудняет интерпретацию результатов анализа.

Post-hoc анализ баз данных клинических испытаний ибандроната, проведённый его изготовителем с целью определения рисков возникновения атипичных переломов, показал, что 6 из них произошли в группе плацебо (n=1924 наблюдений) и 3 состоялись в группе пациентов, получавших ибандронат (n=6830 наблюдений) [39]. Ещё один случай перелома диафиза бедренной кости был выявлен в базе данных (n=2451 наблюдений) исследований III фазы и продлённых исследований MOBILE LTE, DIVALTE, MOTION, PREVENTION [39, 46]. Кроме того, сообщается о нескольких переломах неуточнённых локализаций. Производитель утверждает, что ни при одном рекомендованном режиме дозирования ибандроната (150 мг, n=1279; 3 мг, n=469) не были выявлены случаи атипичных переломов.

**Клиническая тактика диагностики и лечения атипичных переломов.** В исследованной литературе не выявлено рандомизированных клинических исследований (РКИ), проведённых с целью сравнения методов профилактики и лечения атипичных переломов бедра. Все рекомендации либо основаны на клинической практике авторов, либо являются результатом консенсуса экспертов, поэтому уровни доказательности клинических рекомендаций соответствуют лишь классам C и D [36].

Важнейшей точкой в принятии решений является собственно назначение бисфосфонатов, которое должно основываться на оценке рисков переломов FRAX®, определении минеральной плотности костной ткани и учитывать иные клинические факторы в соответствии с показаниями, зарегистрированными для каждого конкретного бисфосфоната.

Общей точки зрения на оптимальную продолжительность лечения бисфосфонатами не выявлено. На основании исследований алендроната [9] и ризендроната [32] можно считать, что оптимальной продолжительностью лечения этими препаратами, сокращающей риски остеопоротических переломов, является пятилетний период.

В течение всего периода должны систематически проводиться оценка минеральной плотности костной ткани, тщательная проверка всех

новых симптомов, рентгенографический контроль зон, известных как зоны частой локализации остеопоротических и атипичных переломов. При сохранении риска остеопоротических переломов или при состоявшихся бессимптомных переломах позвоночника решение должно склоняться в пользу продолжения терапии бисфосфонатами. Снижает ли лечение бисфосфонатами длительностью более 5 лет риск переломов, все ещё неясно. В исследовании FLEX D.M. Black с соавторами клинически – без морфологических подтверждений – было показано, что частота переломов тел позвонков значительно ниже у пациенток, продолжающих приём алендроната более 10 лет, в сравнении с теми, кто прекратил лечение по истечении 5 лет [9]. В то же время ризендронат, применяемый более 7 лет, не влияет на частоту вертебральных переломов в сравнении с 3- и 5-летними периодами лечения [32].

Неоднозначность результатов post-hoc анализов и отсутствие РКИ для оценки безопасности длительного применения бисфосфонатов стали основной концепцией «лекарственных каникул» – прекращения лечения после нескольких лет на некоторый период [52]. По достижении средней безопасной длительности лечения бисфосфонатами до возникновения атипичных переломов бедра (7 лет, по данным E. Shane с соавторами [43]) следует очень внимательно оценить целесообразность продолжения терапии. Не известно, приводит ли раннее (после 4–5 лет) прекращение приёма бисфосфонатов к снижению частоты атипичных переломов бедра.

Никаких критериев, на основании которых следовало бы возобновлять лечение бисфосфонатами, нет. Предложение ориентироваться на величину минеральной плотности костной ткани (МПК) или активность маркеров резорбции не имеет под собой особых оснований. Например, исследования ризендроната N.V. Watts с соавторами показали, что риск переломов тел позвонков RR 0,54 (95% CI; 0,34; 0,86; p = 0,009) через год после прекращения приёма препарата был ниже, чем в группе плацебо, несмотря на снижение МПК и активизацию маркеров костного метаболизма [51]. И нет никаких доказательств того, что риск переломов ниже у пациентов со стабильной в течение определённого времени величиной МПК или низкими маркерами резорбции [41].

У пациентов, жалующихся на боли в местах, характерных для атипичных переломов, имеющих рентгенологические признаки нарушенной структуры кортикального слоя и формирующегося перелома, приём антирезорбтивных препаратов должен быть прекращён. После оцен-

ки уровней 25-гидроксивитамина D и кальция крови следует назначить соответствующую диету и препараты, обеспечивающие коррекцию дефицита [26]. Назначение иных специальных препаратов для лечения остеопороза и атипичных переломов бедра в отсутствии РКИ и низкой вероятности их появления в обозримом будущем представляется сомнительным. Существуют единичные описания клинических случаев использования терапии терипаратидом [42], стронция ранелатом [11], показывающие, что эти препараты могут ускорить консолидацию атипичных переломов бедра.

По отношению к хирургическим методам лечения атипичных переломов бедра единого и, тем более, подтверждённого сравнительными исследованиями мнения не обнаружено. В таблице приведены данные, собранные из публикаций 4-го уровня доказательности.

Только в работе M.V. Vanffу с соавторами ретроспективно оцениваются результаты лечения 34 пациентов с 40 бисфосфонат-ассоциированными переломами. Двадцать четыре (70%) перелома имели смещение; 6 из 12 неполных переломов пытались лечить консервативно (ограничение нагрузки костылями, внешние ортопедические устройства, смена препаратов). 6 неполных переломов были профилактически фиксированы интрамедуллярно; 5 из 6 консервативно леченных переломов в среднем за 10 месяцев превратились в полные и потребовали проведения остеосинтеза. Консолидация наступила у всех пациентов, подвергнутых профилактическому и отсроченному (от 3 до 18 мес.)

osteosintezu. Таким образом, в этой малой серии наблюдений частота неудач консервативного лечения составила 5 из 6 [3].

Большинство хирургов-ортопедов отдаёт предпочтение интрамедуллярному блокируемому остеосинтезу (см. табл.), отмечая при этом, что длительность консолидации атипичных переломов значительно увеличена по сравнению с обычными [3]. Однако в исследованиях С.М. Сареси, N.C. Tejwani и J.R. Fowler с соавторами сроки сращения не превышали обычные [10, 22].

Сведения об осложнениях, потребовавших проведения повторных оперативных вмешательств, варьируют в интервале от 4% до 54%. Повторные вмешательства требовались для замены конструкций [53], исправления ошибок, допущенных на предыдущих этапах лечения [23]. Сведений об инфекционных осложнениях оперативных вмешательств в анализируемых источниках не представлено.

Тщательно дозируемые бисфосфонаты поддерживают или улучшают биомеханические свойства кости как у нормальных животных, так и в экспериментальных моделях остеопороза [20]. Они сохраняют архитектуру и прочность кости при инволютивном экспериментальном остеопорозе [4].

Длительные клинические наблюдения подтвердили экспериментальные данные [38] об удивительной способности бисфосфонатов снижать активность резорбции кости до определённого нового уровня вместо того, чтобы прогрессивно угнетать её. Отсутствие зависимости антирезорбтивной активности бисфосфонатов от длительности их приёма означает, что в пределах терапевтического

Таблица

Способы хирургического лечения атипичных переломов бедра

Авторы	Количество пациентов	АО-код	Количество остеосинтезов	Двусторонние переломы	IMN	ORIF	Профилактический синтез
Сареси С.М. с соавт.[10]	65	32	8	1	8	0	0
Fowler J.R. с соавт.[22]	1	32	1	0	1	0	1
Grady M.K. с соавт. [23]	2	31	2	0	0	2	0
Ha Y. C. с соавт. [24]	11	32	10	3	5	5	0
Lim C.T. с соавт.[29]	1	32	1	0	1	0	0
Reddy S.V. с соавт [37]	1	31	1	0	1	0	0
Somford M.P. с соавт. [45]	3	32	3	0	3	0	0
Visekruna M. с соавт. [49]	3	32	3	1	3	0	0
Wang K. с соавт. [50]	8	31	11	0	11	0	3
Weil Y.A. с соавт. [53]	15	32	17	0	17	0	0
Yoon R.S. с соавт. [54]	1	32	2	0	2	0	1
Всего	111		59	5	52	7	5

Примечание: IMN – интрамедуллярный (блокируемый) остеосинтез; ORIF – открытая репозиция, погружной остеосинтез.

диапазона дозировки невелик риск расстройств метаболизма костной ткани, приводящих к нарушению её механических свойств [28].

Первые сведения о низкоэнергетических «атипичных» переломах бедренной кости, локализующихся в подвертельной области и диафизе бедра на участке изменения структуры кортикального слоя по латеральной поверхности, опубликованы в 2005 г. Последнее десятилетие экспоненциально нарастает количество публикаций, посвящённых «атипичным переломам» бедра из-за развития SSBT – синдрома тяжёлого угнетения костного метаболизма [34].

Большинство авторов связывают атипичные переломы бедра с применением алендроната, однако это может быть обусловлено тем, что до 2010 г. этот препарат преобладал на фармакологическом рынке бисфосфонатов [35, 48].

В трёх основных клинических испытаниях эффективности бисфосфонатов (FLEX – 10 лет, FIT – 5 лет и HORIZON – 3 года) переломы были определены как конечные точки, однако переломы бедренной кости в цилиндрах 31,32 в них не выделялись. Post-hoc анализы, не использующие рентгенологические архивы, не подтверждают связи атипичных переломов с длительным приёмом бисфосфонатов.

В литературе преобладают когортные, кросс-секционные и наблюдательные исследования (4-й уровень доказательности). Хорошо спланированных РКИ, целью которых была бы оценка риска возникновения атипичных переломов бедра в зависимости от длительности лечения бисфосфонатами, нет.

В наблюдательных исследованиях отсутствует единый методический подход, не анализируется влияние «загрязняющих» препаратов, в первую очередь кортикостероидов, серии включают в себя единицы наблюдений. В ряде ретроспективных исследований нет даже ссылок на рентгенологические данные, что заставляет сомневаться в том, были ли описываемые «атипичные» переломы атипичными.

Наблюдательные исследования констатируют факт морфологических изменений в определённых зонах бедренной, большеберцовой, локтевой костей и возможность возникновения в ней микро- и макродеструктивных процессов. Статистически достоверной связи этих изменений с риском переломов до настоящего времени не доказано.

Сложившаяся ситуация, как отмечено в базовом документе [18] для совещания Консультативного комитета по препаратам для репродуктивного здоровья и Комитета по без-

опасности лекарственных препаратов, требует проведения РКИ, подтверждающих или опровергающих взаимосвязь долгосрочного приёма бисфосфонатов с атипичными переломами. Оценка необходимого объёма выборки для такого исследования может основываться на оценочных данных о частоте таких переломов, возросшей до 2,5/10000 человеко-лет [32]. При таких условиях объём выборки, доказывающей двукратное увеличение относительного риска приёма бисфосфонатов с заданными значениями ложно-положительных (5%) и ложно-отрицательных (2%) ошибок, должен быть не менее 250000 пациентов.

Фармакологической особенностью бисфосфонатов является детерминированность их эффектов суммарной дозой. В клинических исследованиях азот-содержащих бисфосфонатов продемонстрировано, что величина угнетения резорбции кости не зависит от способа приёма – ежедневно малыми дозами или большими дозами, вводимыми с определённым интервалом: недельным, месячным или годовым [5, 14]. Эти данные положены в основу предложений о прерывистых режимах введения бисфосфонатов и концепции «drugholiday» – перерыва в лечении по достижении некоего (5–7 лет) периода продолжительности терапии. Такая тактика лечения гипотетически направлена на снижение риска атипичных переломов. Нужно также подчеркнуть, что рекомендуемый временной интервал основан на публикациях 4-го уровня доказательности в отношении алендроната, ризендроната, ибандроната. Данных об атипичных переломах, связанных с лечением золедроновой кислотой в дозировке 5 мг 1 раз в год, нет.

Проведённый анализ литературы позволяет утверждать, что соотношение преимущества/опасности терапии бисфосфонатами у пациентов с высоким риском остеопоротических переломов остаётся всецело положительным из-за очень низкой частоты атипичных переломов бедра. Текущие оценки свидетельствуют, что алендронат предотвращает 200 клинических переломов у 4000 женщин, получающих его более трёх лет и, возможно, может быть причиной одного атипичного перелома за тот же период [6].

**Клинические рекомендации.** Игнорировать возможную связь длительной терапии бисфосфонатами с атипичными переломами было бы опрометчиво. Представляется целесообразным синтезировать сведения литературы в алгоритм действий специалиста при возникновении перелома у пациентов, длительно лечивших остеопороз бисфосфонатами (рис. 5).

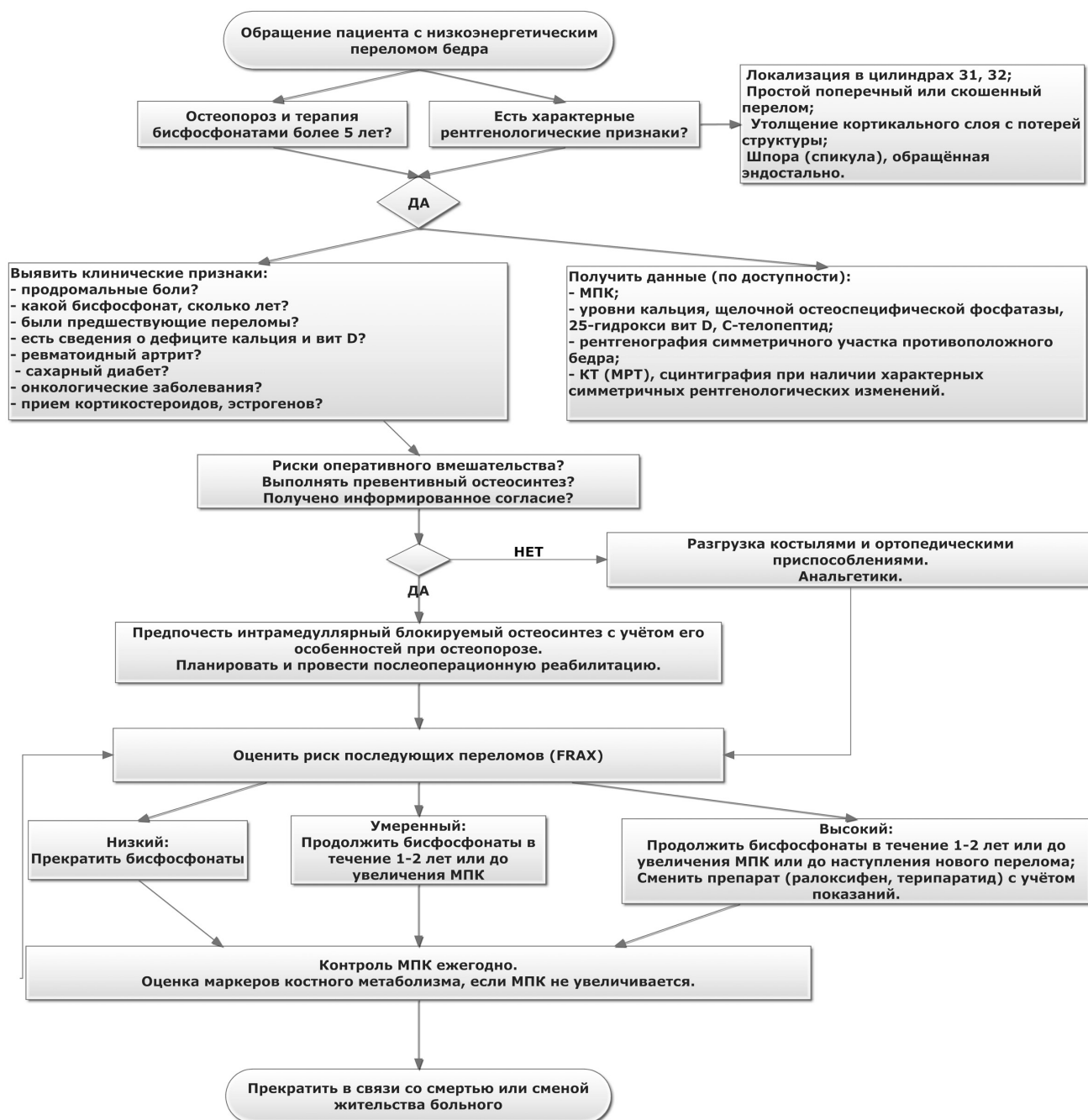


Рис. 5. Алгоритм действий при обращении пациента с возможным атипичным переломом

## Заключение

Настоящий обзор и анализ литературы не претендуют на полноту, поскольку не включают данные монографий, коммерческих баз данных производителей бисфосфонатов, результаты исследований рынков бисфосфонатов, материалы конференций.

Анализ доступных источников позволяет заключить, что препаратов для лечения остеопороза, существенно превосходящих бисфосфона-

ты по эффективности профилактики переломов, всё ещё нет. Преимущества профилактики остеопоротических переломов при использовании бисфосфонатов значительно превосходят их потенциальные риски. Однако Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США сочло необходимым потребовать от производителей бисфосфонатов внести в раздел «Предупреждения и меры предосторожности» инструкции по при-



менению препаратов дополнительную информацию о потенциальном риске возникновения атипичных переломов при лечении бисфосфонатами [19].

Основные итоги обзора можно сформулировать следующим образом:

1. Бисфосфонаты являются эффективными и достаточно безопасными препаратами, снижающими риск переломов любых локализаций при остеопорозе.

2. С приёмом бисфосфонатов связан ряд нежелательных явлений (скелетно-мышечные боли, эзофагиты, гастриты, гриппоподобный синдром и прочие), частота и степень выраженности которых зависят от особенностей конкретного препарата. Для большинства пациентов польза от лечениякратно превышает риски нежелательных явлений.

3. Эффект бисфосфонатов продолжается в течение длительного периода (годы) после их отмены, что позволяет использовать практику «отдыха от лекарств». Длительность перерыва зависит от особенностей пациента и, прежде всего, от оценки риска возникновения остеопоротических переломов.

4. Атипичные переломы бедра характеризуются специфическим комплексом признаков и крайне низкой доказанной частотой возникновения. Требуются хорошо спланированные РКИ, чтобы доказать связь этих переломов с длительным приёмом бисфосфонатов.

## Литература

- Abrahamsen B., Eiken P., Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (12):5258-5265.
- Abrahamsen B., Eiken P., Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: A register-based national cohort study. *J. Bone Miner. Res.* 2009; (6):1095-1102.
- Banffy M.B., Vrahas M.S., Ready J.E., Abraham J.A. Nonoperative versus prophylactic treatment of bisphosphonate-associated femoral stress fractures. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2011; 469 (7):2028-2034.
- Bauss F., Lalla S., Endelev R., Hothorn L.A. Effects of treatment with ibandronate on bone mass, architecture, biomechanical properties, and bone concentration of ibandronate in ovariectomized aged rats. *J. Rheumatol.* 2002; 29 (10):2200-2208.
- Bauss F., Russell R.G. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporos Int.* 2004; 15 (6):423-433.
- Black D.M., Bauer D.C., Schwartz A.V., Cummings S.R., Rosen C.J. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (22):2051-2053.
- Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A., Cosman F., Lakatos P., Leung P.C., Man Z., Mautalen C., Mesenbrink P., Hu H., Caminis J., Tong K., Rosario-Jansen T., Krasnow J., Hue T.F., Sellmeyer D. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (18):1809-1822.
- Black D.M., Kelly M.P., Genant H.K., Palermo L., Eastell R., Bucci-Rechtweg C., Cauley J., Leung P.C., Boonen S., Santora A., de Papp A., Bauer D.C., CN – FITSCC -HPF. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (19):1761-1771.
- Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Cauley J.A., Levis S., Quandt S.A., Satterfield S., Wallace R.B., Bauer D.C., Palermo L., Wehren L.E., Lombardi A., Santora A.C., Cummings S.R., CN – FRG. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006; 296 (24):2927-2938.
- Capeci C.M., Tejwani N.C. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009; 91 (11):2556-2561.
- Carvalho N.N., Voss L.A., Almeida M.O., Salgado C.L., Bandeira F. Atypical femoral fractures during prolonged use of bisphosphonates: short-term responses to strontium ranelate and teriparatide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (9):2675-2680.
- Cauley J.A., Black D., Boonen S., Cummings S.R., Mesenbrink P., Palermo L., Man Z., Hadji P., Reid I.R., CN – HPGF. Once-yearly zoledronic acid and days of disability, bed rest, and back pain: randomized, controlled HORIZON Pivotal Fracture Trial. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26 (5):984-992.
- Chan S.S., Rosenberg Z.S., Chan K., Capeci C. Subtrochanteric femoral fractures in patients receiving long-term alendronate therapy: imaging features. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 194 (6):1581-1586.
- Cooper C. Beyond daily dosing: clinical experience. *Bone.* 2006; 38 (4 Suppl. 1):S13-17.
- Cremers S., Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone.* 2011; 49 (1):42-49.
- Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E., Applegate W.B., Barrett-Connor E., Musliner T.A., Palermo L., Prineas R., Rubin S.M., Scott J.C., Vogt T., Wallace R., Yates A.J., LaCroix A.Z. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998; 280 (24):2077-2082.
- David M., Reid J.D., Saag K., Roux Ch., Lau Ch.-S., Reginster J.-Y., Papanastasiou P., Ferreira A., Hartl F., TaiwoFashola, Mesenbrink P., Sambrook P.N. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373:1253-1263.
- FDA Background document for meeting of advisory committee for reproductive health drugs and drug safety and risk management advisory committee 2011. N 22.07.2012. P. 1-182.
- FDA Drug Safety Communication: Safety update for osteoporosis drugs, bisphosphonates, and atypical fractures, 10.13.2010. Режим доступа: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm229009.htm> (дата обращения 29.07.2012).

20. Ferretti J.L. Effects of bisphosphonates on bone biomechanics Chapter 31. In: Bijvoet O., Fleisch H.A., Canfield R.E., Russell R.G.G., eds. *Bisphosphonates on bone*. Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1995. 337 p.
21. Flora L, Hassing GS, Cloyd GG, Bevan JA, Parfitt AM, Villanueva AR. The long-term skeletal effects of EHDP in dogs. *Metab. Bone Dis. Relat. Res.* 1981; 3 (4-5):289-300.
22. Fowler J.R., Criner K., Craig M.R. Prophylactic intramedullary fixation for bisphosphonate-related subtrochanteric stress fracture. *Orthopedics.* 2012; 35 (6):e954-957 LID – 10.3928/0147.
23. Grady M.K., Watson J.T., Cannada L.K. Treatment of femoral fracture nonunion after long-term bisphosphonate use. *Orthopedics.* 2012; 35 (6):e991-995 LID – 10.3928/0147.
24. Ha Y.C., Cho M.R., Park K.H., Kim S.Y., Koo K.H. Is surgery necessary for femoral insufficiency fractures after long-term bisphosphonate therapy? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2010; 468 (12):3393-3398.
25. Hofbauer L.C., Jakob F., Felsenberg D. Bisphosphonates and atypical femoral fractures. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (11):1084; authorreply 1-5.
26. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M., CN – ES. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7):1911-1930.
27. Janner M., Muhlbauer R.C., Fleisch H. Sodium EDTA enhances intestinal absorption of two bisphosphonates. *Calcif. Tissue Int.* 1991; 49 (4):280-3.
28. Lee J., Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann. Lab. Med.* 2012; 32 (2):105-112.
29. Lim C.T., Setiobudi T., Das De S. Femoral canal obliteration secondary to prolonged alendronate use: a case report. *J. Orthop. Surg. (Hong Kong)* 2012; 20 (1):115-117.
30. Mashiba T., Mori S., Burr D.B., Komatsubara S., Cao Y., Manabe T., Norimatsu H. The effects of suppressed bone remodeling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib. *J. Bone Miner. Metab.* 2005; 23 Suppl: 36-42.
31. Mellstrom D.D., Sorensen O.H., Goemaere S., Roux C., Johnson T.D., Chines A.A. Seven years of treatment with risendronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.* 2004; 75 (6):462-468.
32. Nieves J.W., Cosman F. Atypical subtrochanteric and femoral shaft fractures and possible association with bisphosphonates. *Curr. Osteoporos Rep.* 2010; 8 (1):34-39.
33. OCEBM Levels of evidence working group. "The Oxford 2011 levels of evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Режим доступа: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> (дата обращения 26.04.2012).
34. Odvina C.V., Zerwekh J.E., Rao D.S., Maalouf N., Gottschalk F.A., Pak C.Y. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (3):1294-1301.
35. Osteoporosis drug market- global and China market analysis, size, trends and forecast (2010-2015). Режим доступа: <http://www.transparencymarketresearch.com/osteoporosis-drug-market.html> (дата обращения 28.04.2012).
36. Oxford centre for evidence-based medicine – levels of evidence (March 2009). URL: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (дата обращения 26.04.2012).
37. Reddy S.V., Gupta S.K. Atypical femoral shaft fracture in a patient with non-metastatic prostate cancer on zoledronic acid therapy: effect of therapy or coincidence? *Singapore Med. J.* 2012; 53 (3):e52-54.
38. Reitsma P.H., Bijvoet O.L., Verlinden-Ooms H., van der WeL. Kinetic studies of bone and mineral metabolism during treatment with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD) in rats. *Calcif. Tissue Int.* 1980; 32 (2):145-157.
39. Rizzoli R., Akesson K., Bouxsein M., Kanis J.A., Napoli N., Papapoulos S., Reginster J.Y., Cooper C. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European society on clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis, and international osteoporosis foundation working group report. *Osteoporos Int.* 2011; 22 (2):373-390.
40. Schilcher J., Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop.* 2009; 80 (4):413-415.
41. Sebba A. Osteoporosis: how long should we treat? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2008; 15 (6):502-507.
42. Sellmeyer D.E. Atypical fractures as a potential complication of long-term bisphosphonate therapy. *JAMA.* 2010; 304 (13):1480-1484.
43. Shane E., Burr D., Ebeling P.R., Abrahamsen B., Adler R.A., Brown T.D., Cheung A.M., Cosman F., Curtis J.R., Dell R., Dempster D., Einhorn T.A., Genant H.K., Geusens P., Klaushofer K., Koval K., Lane J.M., McKiernan F. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25 (11):2267-2294.
44. Silverman S.L., Ott S.M., Dell R.M. Bisphosphonates and atypical femoral fractures. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (11):1083; authorreply 1-5.
45. Somford M.P., Geurts G.F., den Teuling J.W., Thomassen B.J., Draijer W.F. Long-term alendronate use not without consequences? *Int. J. Rheumatol.* 2009; 2009:253432.
46. Stakkestad J.A., Lakatos P., Lorenc R., Sedarati F., Neate C., Reginster J.Y. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension. *Clin. Rheumatol.* 2008; 27 (8):955-960.
47. Thompson R.N., Phillips J.R., McCauley S.H., Elliott J.R., Moran C.G. Atypical femoral fractures and bisphosphonate treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2012; 94 (3):385-390.
48. US Osteoporosis Market. Режим доступа: [http://www.researchandmarkets.com/reports/612778/us\\_osteoporosis\\_market.pdf](http://www.researchandmarkets.com/reports/612778/us_osteoporosis_market.pdf) (дата обращения 28.04.2012).
49. Visekruna M., Wilson D., McKiernan F.E. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (8):2948-2952.
50. Wang K., Moaveni A., Dowrick A., Liew S. Alendronate-associated femoral insufficiency fractures and femoral

- 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