

# Проблема атипичных переломов бедра на фоне приема бисфосфонатов: стратегические и тактические вопросы лечения остеопороза

**И.Ю. Головач,**

д.мед.н., профессор, заведующая отделением ревматологии, нефрологии и внутренней патологии, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина,

**А.Ю. Кочиш,**

д.мед.н., профессор, заместитель директора по научной и учебной работе, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

**В** настоящее время актуальность проблемы остеопороза не вызывает сомнений по причине высокой распространенности, а также тяжелых медицинских и социально-экономических последствий этого заболевания, вызывающего низкоэнергетические переломы костей. По экспертным оценкам ВОЗ, число переломов, связанных с остеопорозом, будет увеличиваться во всех странах мира. Полагают, что к 2020 году 50% женщин в менопаузе будут иметь тот или иной перелом, возникший на фоне остеопороза; у 25% этих женщин вероятен перелом позвоночника, а у 15% — перелом бедра [29]. В связи с этим ожидается, что к 2025 году общее число переломов на фоне остеопороза и стоимость их лечения увеличатся в полтора раза. Актуальность проблемы подчеркивает также тот факт, что остеопороз ассоциируется не только с повышенной заболеваемостью, но и высокой смертностью [28]. Приблизительно 50% женщин старше 50 лет имеют перелом, связанный с остеопорозом, и 1 из 5 пациентов с остеопоротическими переломами умирает в течение 12 месяцев после травмы [25, 26].

В течение последнего десятилетия бисфосфонаты (БФ) заняли ведущее место в лечении и профилактике остеопороза. Антирезорбтивные средства этой группы снижают костные потери в постменопаузальном периоде путем подавления активности остеокластов и замедления костной резорбции, что приводит к увеличению костной массы [1, 19].

Многие крупные клинические испытания продемонстрировали эффективность БФ в снижении потерь костной ткани, увеличении минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и снижении риска позвоночных и непозвоночных переломов у пациентов с остеопорозом [10, 11, 20, 37, 54]. Антифрактурный эффект БФ обобщен в **таблице 1**. На сегодня БФ являются наиболее назначаемой группой противоостеопоротических препаратов: более 150 миллионов рецептов было выписано амбулаторным больным в период между 2005 и 2009 годами [57].



**Профессор Ирина Головач и профессор Александр Кочиш во время работы Европейского конгресса по остеопорозу и остеоартриту (Бордо, Франция, 2012 год)**

Прием БФ также достоверно снижает смертность как у пациентов, перенесших переломы, так и без переломов в анамнезе. Пероральное и внутривенное использование БФ сроком до 3 лет связано со снижением смертности до 28% у больных, недавно перенесших низкоэнергетический перелом бедренной кости [8, 35]. В недавнем мета-анализе использование противоостеопоротической терапии, включая БФ, в течение более чем одного года было ассоциировано со значительным снижением смертности у пожилых пациентов с высоким риском переломов [14].

Однако большинство данных об эффективности снижения риска переломов и безопасности БФ базируются на рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы с участием женщин в постменопаузе (общее количество более 50 000 пациентов) и продолжительностью в основном до 3 лет. Некоторые

Таблица 1. Антифрактурный эффект бисфосфонатов при лечении постменопаузального остеопороза (адаптировано авторами по [57])

Бисфосфонаты и клинические трайлы	Годы исследований	Снижение абсолютного риска переломов (%)			Снижение относительного риска переломов (%)			Число пациентов, которых необходимо пролечить для предупреждения одного перелома (NNT)		
		Позвоночные	Непозвоночные	Переломы бедра	Позвоночные	Непозвоночные	Переломы бедра	Позвоночные	Непозвоночные	Переломы бедра
Алендронат (FIT I) [11]	3	7,1	2,8	1,1	47,1	18,9	50,8	14	36	90
Алендронат (FIT II) [20]	3	1,7	1,5	0,2	44,3	11,1	20,7	60	68	447
Ризедронат (VERT NA) [27]	3	5,0	3,2	0,4	30,7	38,1	19,7	20	31	276
Ризедронат (VERT MN) [47]	3	10,9	5,1	0,5	37,6	31,9	18,2	9	20	203
Ризедронат (HIP) [37]	3	НД	1,8	1,1	НД	16,1	28,2	НД	56	91
Золедроновая кислота (HORIZON-PFT) [12]	3	7,6	2,7	1,1	70,0	25,2	44,0	13	37	91
Золедроновая кислота (HORIZON-RFT) [35]	3	НД	3,1	1,5	НД	29,0	42,9	НД	32	67
Ибандронат (BONE) [17]	3	4,9	-0,9	НД	62	-11	НД	20	НД	НД
Алендронат (Men) [44]	2	5,0	НД	НД	62	НД	НД	9	НД	НД
Ризедронат (GIO) [56]	1	11,0	НД	НД	70	НД	НД	9	НД	НД

Примечание: НД – нет данных.

испытания были продолжены (например, с алендронатом – до 10 лет), но данные клинических исследований долгосрочного использования БФ являются дефицитными, а плацебо-контролируемых исследований продолжительностью более 5 лет не проводилось [36]. Именно данные, базирующиеся на результатах 5-летних исследований, определяют известные преимущества БФ и временные рамки их применения с возможным перерывом в лечении – так называемыми «лекарственными каникулами» (drug holiday).

Недавние исследования и результаты клинических наблюдений типа случай-контроль также усилили беспокойство в отношении оптимальной продолжительности использования БФ для достижения и поддержания эффекта защиты от переломов. Получены данные о том, что длительное подавление костного ремоделирования может негативно влиять на прочность костей [53]. Фармакология БФ является весьма сложной. Они прочно связываются с гидроксиапатитом и могут сохраняться в кости в течение многих лет, «переживая» несколько циклов резорбции и костеобразования. Аминобисфосфонаты обладают значительным сродством к гидроксиапатиту кости, что наиболее выражено у золедроновой кислоты и алендроната и наименее у ризедроната. Таким образом, пациенты продолжают подвергаться фармакологическому воздействию БФ еще долгое время после прекращения приема препарата.

С длительным удержанием БФ в кости связаны как преимущества этой группы препаратов, так и побочные эффекты. Так, с прекращением терапии БФ антифрактурный и антирезорбтивный эффекты сохраняются в течение неопределенного периода времени. С другой стороны, в связи с депонированием в костной ткани и прочным связыванием с гидроксиапатитом выведение этих препаратов может занять также много времени [36].

Общая частота *нежелательных явлений* (любые нежелательные медицинские события, связанные с использованием лекарственного препарата у пациента, независимо от причинности) или *серьезных побочных эффектов* (опасность для жизни, приводящая к смерти, госпитализации, продлению госпитализации, инвалидности) не отличалась между группами пациентов, получавших БФ или плацебо в ключевых клинических испытаниях [55]. Редкие осложнения, связанные с лечением, могут попасть в поле зрения исследователей только после широкой апробации препаратов у сотен тысяч или даже миллионов пациентов в «реальном мире» клинических условий. И хотя серьезные побочные эффекты приема БФ в клинических испытаниях встречались с низкой частотой, широкую огласку в постмаркетинговых отчетах получили асептический некроз челюсти, атипичные переломы бедренной кости, фибрилляция предсердий и рак пищевода [2].

Начиная с 2005 года, на медицинских конгрессах разного уровня прозвучал ряд докладов, а также были опубликованы описания и наблюдения необычных *низкоэнергетических переломов бедренной кости с атипичной локализацией* (подвертельные и диафи-

зарные), которые возникали у пациентов, принимающих алендронат в течение 5-10 лет [22, 40, 43]. Среди этих пациентов были и такие, у которых остеопороз не определялся по денситометрическим критериям. Было высказано мнение, что эти переломы потенциально связаны с длительным приемом БФ вследствие их негативного влияния на костный метаболизм. Был предложен также возможный механизм, связанный с нарушением нормального ремоделирования вследствие длительной блокады костной резорбции и недостаточным «ремонтом» возникающих микропереломов (микротрещин) [13, 40, 43, 46]. Сегодня преобладающая гипотеза о патофизиологии атипичных переломов бедренной кости состоит в том, что жесткое и длительное подавление резорбции костной ткани приводит к накоплению в кости микроповреждений и развитию несостоятельности кости в месте максимальной нагрузки, а именно в подвертельных или диафизарных отделах бедра [46, 48, 50].

Связь между длительным применением БФ (алендронат) и диафизарными переломами бедренной кости необычной локализации была впервые отмечена в 2005 году С. V. Odvina et al. [43]. Авторы сообщили о девяти пациентах с остеопорозом или остеопенией, леченных алендронатом в течение 3-8 лет, у которых были зарегистрированы низкоэнергетические переломы бедренной кости. Необходимо добавить, что у всех пациентов наблюдалось замедление заживления переломов от 4 месяцев до 2 лет.

В 2008 году А. S. Neviaser et al. [40] опубликовали уже серию работ о 70 случаях низкоэнергетических переломов, 36% из которых имели место у пациентов, принимавших алендронат в среднем 6,9 лет. Ученые постулировали, что именно алендронат был причиной возникновения атипичных переломов бедренной кости. В этом же году было опубликовано еще одно сообщение, в котором проводилось сравнение 41 случая атипичного перелома бедренной кости с 82 случаями типичных (межвертельных) переломов [33]. Авторы также пришли к выводу, что возникновение атипичных (подвертельных) переломов бедра было связано с долговременным приемом БФ. Одновременно о случаях атипичных переломов костей (прежде всего бедренной кости) заявили еще несколько исследователей [22], что вызвало заинтересованность и обеспокоенность возможным новым побочным эффектом БФ. Последующие сообщения об атипичных переломах бедренной кости посыпались, словно «снежный ком». В итоге, по состоянию на март 2011 года, насчитывалось 55 статей, описывающих в общей сложности 283 случая атипичных переломов бедренной кости, и около 85 отдельных описаний случаев. Средний возраст пациентов составил 65 лет, использование БФ свыше 5 лет отмечено в 77% случаев, а двусторонние переломы наблюдались у 48% пациентов [45]. Согласно литературному обзору Г. Ш. Голубева [3], в 2012 году по поисковой системе PubMed были получены ссылки на 171 публикацию, посвященную атипичным переломам костей на фоне терапии БФ. Необходимо также отметить отсутствие отечественных исследований и описаний типа случай-контроль по данному вопросу [3, 4].

Такое количество исследований и кричащих фактов обусловило необходимость определения «атипичных переломов». В качестве дефиниции 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) дала определение атипичным переломам, а также очертила главные и неглавные признаки полных и неполных атипичных бедренных переломов.

**Атипичные (подвертельные и диафизарные) переломы** определены как переломы, происходящие в зоне, расположенной дистальнее (от 2,5 до 5 см) малого вертела или в диафизе бедренной кости [30]. *Основные их характеристики* включают:

- местоположение в субтрохантерной области (подвертельные) и в теле (диафизарные) бедренной кости;
- наличие поперечной или короткой наклонной ориентации перелома ( $\leq 30^\circ$ );
- минимальную взаимосвязь с травмой или отсутствием 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 1 месяца в паховой области и поясничном отделе позвоночника);
- билатеральность;
- отсроченное заживление;
- коморбидность с другими заболеваниями и сопутствующим использованием других лекарственных средств, включая БФ и другие антирезорбтивные средства, глюкокортикоиды и ингибиторы протонной помпы [31, 32, 48].

Типичная рентгенограмма подобного перелома представлена на **рисунке**.

По проблеме атипичных переломов бедренной кости в связи с длительным приемом БФ неоднократно проводились дискуссии на многих международных Конгрессах, она широко обсуждалась в литературе; этой теме посвящены многочисленные мета-анализы, клинические и рандомизированные исследования [48].

Ниже мы приводим краткую обобщенную информацию об этих исследованиях.

В недавнем обзоре А. Giusti et al. (2010) [24] проводится оценка 26 докладов, случаев и тематических отзывов, посвященных данному вопросу. В обзоре указывается, что средний возраст исследуемых составил 65 лет (диапазон 35-85 лет); большинство пациентов принимали алендронат, незначительное количество – ризедронат, памидронат и ибандронат. Не было опубликовано результатов об использовании золедроновой кислоты. Средний период лечения БФ составил 7,5 лет, у большинства пациентов (67,4%) был односторонний атипичный перелом. Во всех описанных случаях возникновение атипичных переломов было связано с приемом БФ.

На сегодня известно 6 контролируемых исследований (с использованием контрольной группы), посвященных *ассоциации атипичных переломов с долго-*



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

**Рисунок. Рентгенограмма пациентки 82 лет с атипичным подвертельным переломом бедра (цит. по Bush L.A., Chew F.S., 2009 [16])**

временным применением БФ, которые объединены в единый анализ [41]. Изучалась ассоциация подвертельных переломов с приемом БФ. При обобщении данных оказалось, что у женщин, принимающих оральные БФ, частота подвертельных переломов была выше, чем частота переломов других локализаций. Однако неизвестно, предшествовала травма возникновению переломов или нет. Ограничениями этого исследования также являются отсутствие рентгенологического

контроля, клинической оценки и информации о типе и длительности использованного БФ. Таким образом, несмотря на полученные результаты, четко связать возникновение переломов с приемом БФ оказалось невозможно.

F. Leung et al. (2009) [34] ретроспективно оценили пациентов с *диафизарными бедренными переломами костей за период 2003–2008 гг. и выделили 10 пациентов, которые сообщили о длительном применении БФ.* Большинство из них принимали алендронат более 5 лет, один пациент – алендронат с переходом на ибандронат. У всех пациентов костный обмен характеризовался низким уровнем, также были значительно снижены показатели маркеров формирования костей. Однако авторы акцентировали внимание на крайне низком проценте общего количества бедренных диафизарных/подвертельных переломов, связанных с приемом БФ, отметив возрастание риска в зависимости от длительности приема.

Целью небольшого ретроспективного исследования типа случай-контроль В.А. Lenart et al. (2009) [32] было выявление *связи между низкоэнергетическими подвертельными/диафизарными переломами бедренной кости и долгосрочным использованием БФ.* Был выявлен 41 низкоэнергетический подвертельный/бедренный перелом. В 15 из 41 (37%) случаев был зафиксирован прием БФ в сравнении с 9 из 82 (11%) в контрольной группе (отношение шансов 4,4; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,8–11,4;  $p = 0,002$ ). Во всех случаях пациенты принимали алендронат; в контрольной группе 8 пациентов принимали алендронат и один – этидронат. При рентгенологическом контроле у 10 из 15 (67%) пациентов с подвертельными/диафизарными переломами и приемом БФ, а также у 3 из 26 (11%) пациентов с подвертельными/диафизарными переломами без указаний на использование БФ установлены характерные признаки атипичности переломов: поперечная или слегка скошенная плоскость перелома, клювовидное утолщение коркового вещества и локальная периостальная реакция. Кроме этого, экспозиция БФ была достоверно больше у пациентов с рентгенологическими признаками атипичности переломов. Авторы также пришли к выводу, что возникновение атипичных переломов бедра было связано с долговременным приемом бисфосфонатов.

Еще одно контролируемое исследование, проведенное в гериатрическом центре Сингапура, было посвящено изучению *клинических и рентгенологических предикторов полных подвертельных/диафизарных переломов бедренной кости* [30]. Было выделено 32 пациента со спонтанными или низкоэнергетическими переломами метафизарно-диафизарной области бедренной кости и приемом БФ. Авторы пришли к выводу, что у людей, долговременно принимающих БФ, утолщение коркового вещества и появление горизонтальной рентгенпрозрачной линии в центре утолщения («scary black enlightenment») предполагают увеличение риска полного атипичного перелома.

В единственном популяционном исследовании, которое включало ретроспективный радиологический пере-

смотр всех историй болезней, J. Schilcher и P. Aspenberg (2009) [50] изучили частоту стресс-переломов бедренной кости при длительном применении БФ в четырех клиниках Швеции. В выборке из 91 956 женщин идентифицировали 3087 пациенток с длительным приемом БФ в анамнезе. У пяти из них (5/3087) переломы были атипичными. Возраст пациенток превышал 75 лет, а средняя продолжительность лечения БФ составляла 5,8 лет. У трех (3/88 869) пациенток, не получавших БФ, также были обнаружены атипичные переломы. Частота атипичных переломов у пациентов, леченных БФ, составила 1/1000 в год (95% ДИ 0,3-2,0) против 0,02/1000 (95% ДИ 0,004-0,1) в год. Таким образом, риск возникновения атипичных переломов был в 46 раз выше при приеме БФ. Очевидным недостатком исследования явилось то, что, хотя доверительные интервалы были исправлены для размера выборки, выводы основывались на анализе всего восьми случаев атипичных переломов. Это требует проверки гипотезы повышения риска атипичных переломов при длительном использовании БФ на более крупных выборках.

В более масштабном исследовании В. Abrahamsen et al. (2009) [7] изучалась эпидемиология подвертельных и диафизарных переломов бедренной кости у пациентов Дании, получавших алендронат. Это было перекрестное исследование ( $n = 11\ 944$ ) со сравнением распределения по возрасту, экспозиции и механизма травмы для различных типов переломов проксимального отдела бедренной кости. У пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет, у которых зарегистрированы подвертельные/диафизарные переломы бедренной кости и шейки бедра в 2005 г., частота возникновения подвертельных ( $n = 898$ ) и диафизарных переломов ( $n = 720$ ) была схожей в отношении высоко- и низкоэнергетических механизмов травмы (приблизительно 2,5:1 для каждого). 7% больных с атипичными переломами принимали алендронат, то же самое было определено и для типичных переломов. Пациенты с подвертельными/диафизарными переломами чаще принимали глюкокортикоиды за год до травмы, чем пациенты с переломами шейки бедренной кости (10,9%/8,4% и 6,5% больных соответственно).

В основе когортного анализа лежала проверка гипотезы о том, что риск атипичных переломов бедренной кости превышает риск типичных переломов при длительном приеме алендроната. В общей сложности 15 187 пациентов, которые принимали алендронат в течение  $\geq 6$  месяцев после перелома (когорты лечения), сравнивали с двумя контрольными группами, рандомизированными по полу, возрасту и типу перелома ( $n = 10\ 374$ ). Использование алендроната было связано с увеличением отношения рисков (ОР) как для подвертельных/диафизарных переломов (ОР = 1,46; 95% ДИ 0,91-2,35;  $p = 0,12$ ), так и для переломов бедра (ОР = 1,45; 95% ДИ 1,21-1,74;  $p < 0,001$ ). Подвертельные/диафизарные переломы встречались приблизительно с одинаковой частотой в группе приема алендроната и у пациентов контрольной группы. В когорте исследования относительный риск для подвертельных/диафизарных переломов на фоне приема алендроната составил 1,46 по сравнению с 1,45

для типичных переломов бедра. Это позволило авторам сделать вывод, что подвертельные/диафизарные переломы бедренной кости лучше классифицировать как остеопоротические переломы. Таким образом, результаты данного исследования не поддержали гипотезу о повышенной частоте подвертельных переломов при использовании алендроната по сравнению с контролем. Кроме того, было показано, что лечение алендронатом связано с повышенным риском перелома бедра. Однако это положение распространяется только на пациентов с высоким риском остеопоротических переломов.

Что касается рандомизированных клинических исследований (РКИ), то их количество незначительно. В 2010 году были опубликованы результаты РКИ D.M. Black et al. [13], которые указали на низкую частоту возникновения атипичных переломов (подвертельных или диафизарных) у женщин с приемом БФ около 10 лет в анамнезе. Авторами были проанализированы данные о 284 переломах бедренной кости у 14 195 женщин, которые принимали участие в рандомизированных исследованиях FIT, FLEX, HORIZON. В общей сложности 12 переломов у 10 пациентов были классифицированы как атипичные, происходящие в подвертельной или диафизарной области бедра; совокупное их значение составило 2,3 на 10 000 пациенто-лет. По сравнению с плацебо относительный риск переломов был 1,03 (95% ДИ 0,06-16,46) при использовании алендроната в исследовании FIT; 1,50 (95% ДИ 0,25-9,00) при использовании золедроновой кислоты в HORIZON-PFT. Хотя увеличение риска не было значимым, доверительные интервалы оказались широкими.

Данное исследование, как и предыдущие, пытающиеся установить связь между приемом БФ и возникновением атипичных переломов бедра, имело некоторые ограничения. Прежде всего, отсутствие рентгенологического анализа переломов, необходимого для повторных сравнений и оценок; во-вторых, интерпретация этого анализа была ограничена небольшим количеством событий и большими доверительными интервалами.

J. Bilezikian et al. (2009) [9] доложили о случаях подвертельных переломов в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы, в которое были вовлечены 15 000 пациентов, принимавших ризедронат. В рамках трайла, продолжающегося 3 года, средняя частота подвертельных переломов составила 0,14% при приеме 2,5 мг ризедроната в день ( $n = 4998$ ); 0,13% при приеме 5 мг ризедроната ( $n = 5395$ ); 0,17% — в группе плацебо.

Отчеты и исследования, связывающие долгосрочное использование бисфосфонатов с риском развития атипичных переломов бедренной кости, вынудили руководство ASBMR назначить Целевую группу экспертов для рассмотрения ключевых вопросов, связанных с этой проблемой. Мультидисциплинарная экспертная группа рассмотрела все имеющиеся на данный момент опубликованные работы, касающиеся атипичных переломов бедренной кости, а также результаты доклинических исследований, которые могли бы прояснить их возможный патогенез.

В июне 2008 года Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) запросило у всех производителей БФ информацию относительно потенциальных сигналов о возникновении атипичных переломов бедра у женщин с остеопорозом, получавших лечение этими лекарственными средствами. Оказалось, что повышенный риск переломов у женщин, использующих БФ, полностью отсутствовал. Полученные данные показали, что среди пациенток, принимавших БФ, атипичные переломы бедра встречались с такой же частотой, как и среди остальных женщин, страдающих остеопорозом и не принимающих БФ.

Подчеркивая низкую частоту атипичных переломов костей, Black D.M. et al. провели анализ числа пролеченных пациентов, необходимых для предотвращения события, и сделали следующие выводы:

- если вы пролечите БФ 90 пациентов, вы можете предотвратить 1 перелом бедра;
- если вы пролечите БФ около 3000 пациентов, вы можете встретиться с 1 субтрохантерным (атипичным) переломом [13].

В шведском национальном обследовании населения с анализом более чем 12 000 случаев переломов бедренной кости, в том числе около 11 000 переломов шейки бедренной кости, у 59 рентгенологически подтвержден атипичный перелом; среди этих пациентов 78% длительно принимали БФ. Различия в риске атипичных переломов у тех, кто принимает и не принимает БФ, составили 1,8 атипичный перелом на 10 000 пациентов/год в первые два года лечения и 8,4 перелома на 10 000 пациентов/год при приеме БФ более 2 лет [51]. Отмечено, что риск переломов быстро уменьшался после отмены/перерыва в приеме БФ.

Эти результаты позволяют предположить, что абсолютный риск атипичных переломов, связанных с использованием БФ даже более 5 лет, чрезвычайно мал для конкретного пациента с остеопорозом и высоким риском переломов по сравнению с пользой и позитивными последствиями лечения [36].

В марте 2010 года FDA объявило, что рассмотренные данные не показали существование четкой связи между использованием БФ и риском подвздошных атипичных переломов. Врачам было настоятельно предложено назначать БФ только в соответствии с показаниями и уведомить пациентов о существовании потенциального риска, однако пациентам рекомендовано не прерывать лечение, пока это не сделает их врач.

Аналогичные процессы проходили и в Европе [23]. В 2008 году Европейский Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) рассмотрел все сообщения о случаях стресс-переломов у пациентов, получавших БФ, а также соответствующие данные, предоставленные компаниями, которые производят БФ. Комитет также проанализировал данные эпидемиологических исследований. В итоговом заключении Комитет отметил возрастающее число сообще-

ний об атипичных переломах с 2008 года; также Комитет согласился с тем, что это может быть связано с механизмом действия БФ, хотя точный механизм возникновения атипичных переломов неизвестен. Подчеркнуто, что развитие атипичных переломов костей является классовым эффектом бисфосфонатов, однако *преимущества применения бисфосфонатов перевешивают риски*. Вместе с тем СНМР подчеркнул, что информация о продукте должна быть изменена, а именно добавлено предупреждение об этом риске.

В 2011 году Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – ЕМА) дополнило *рекомендации о применении БФ и риске атипичных переломов* [5]:

- врачи, назначающие БФ, должны знать, что при длительном их использовании могут редко возникать атипичные переломы бедра. Если атипичные переломы возникли или подозреваются в одном бедре, необходимо исследовать и другое бедро;
- врачам, назначающим эти препараты для профилактики или лечения остеопороза, следует регулярно пересматривать необходимость продолжения лечения, особенно после пяти лет их использования;
- пациенты, которые принимают БФ, должны быть осведомлены о риске атипичных переломов бедренной кости. Они должны сразу проинформировать своего врача в случае появления боли, слабости или дискомфорта в области бедра или паха, так как это может быть признаком/предвестником возможного атипичного перелома;
- пациенты, имеющие какие-либо вопросы, должны обратиться к своему врачу или фармацевту.

В последние годы получены интересные данные о *долговременной эффективности БФ в аспекте профилактики переломов*. Именно эти данные послужили основой рекомендаций по интермиттирующей терапии БФ и проведению оправданных перерывов в лечении – drug holiday («лекарственных каникул»). Так, наблюдение за 9063 женщинами, которым были предписаны БФ, позволило сделать такие выводы:

- те, кто перестал принимать БФ в течение первых 2 лет, имели достоверно более высокие показатели переломов шейки бедренной кости, чем те, кто продолжил терапию;
- те же, кто продолжил прием БФ до 3 лет и потом прекратил их применение, имели такой же риск перелома шейки бедра, как продолжающие лечение женщины [21].

W.M. Meijer et al. (2008) [38] использовали базу данных в Нидерландах для изучения частоты переломов у 14 750 женщин, которые начали принимать БФ для лечения остеопороза в период между 1996 и 2004 годами. Более половины женщин прекратили прием препарата в течение первого года, они служили контрольной группой. У тех, кто принимал БФ от 3 до 5 лет, было значительно меньше переломов, чем у тех, кто остановил прием в течение первого года (отношение шансов 0,54). Однако у принимавших БФ в течение 5-6 лет количество переломов превышало аналогичный показатель у тех, кто принимал их менее одного года.

D.D. Mellstrom et al. (2004) [39] продолжили еще до 2 лет неконтролируемое слепое 5-летнее исследование эффективности ризедроната в лечении женщин с постменопаузальным остеопорозом [47]. Первоначально

Таблица 2. Рекомендации по тактике длительного применения бисфосфонатов и перерывов в лечении (drug holiday)

Категория пациентов	Рекомендации	Комментарии
<b>Высокий риск</b>		
Т-индекс $\leq -2,5$ SD в области шейки бедренной кости, наличие предыдущего перелома бедра/позвонка или текущий прием высоких доз глюкокортикоидов	Перерывы в лечении не оправданы	Повторная оценка необходимости продолжения терапии через регулярные промежутки времени
<b>Средний риск</b>		
Минеральная плотность кости в области шейки бедренной кости в данный момент $> -2,5$ SD и отсутствие предыдущих переломов бедра или позвонков	Рассмотреть возможность перерыва в лечении (drug holiday) после 3-5 лет приема алендроната, ризедроната или золедроновой кислоты. Нет информации относительно ибандроната	Пациенты не должны самостоятельно отменять лечение через указанные промежутки. Решение о перерыве в лечении бисфосфонатами принимается врачом совместно с пациентом после обсуждения потенциальных преимуществ и рисков
<b>Низкий риск</b>		
Не соответствует современным критериям лечения на момент начала терапии	Перерыв в лечении – «лекарственные каникулы» (drug holiday)	Повторный старт терапии бисфосфонатами при наличии показаний к терапии этим классом препаратов

407 женщин были в группе ризедроната, 68 завершили 7-летнее исследование. Частота позвоночных переломов в группе плацебо составила 7,6% в год в течение первых 3 лет. В группе ризедроната этот показатель составил 4,7% в год в течение первых 3 лет и 3,8% в год в течение 6 и 7-го годов. В группе ризедроната в течение первых 3 лет переломы происходили с частотой 10,9%, а в течение двух последних лет наблюдений – 6%. Содержание маркеров метаболизма костной ткани оставались стабильно низким в течение 7 лет. Показатели МПКТ позвоночника и бедра не изменились за последние два года (6 и 7-й годы исследований) по сравнению с первыми пятью годами.

Таким образом, через 5 лет приема БФ общий риск переломов становится приблизительно одинаковым, как у пациентов, которые продолжают принимать БФ, так и у прекративших их прием. В связи с этим многие авторы указывают на отсутствие необходимости продолжать прием БФ более 5 лет [45]. Тем более, что показатели постфактум-анализа продемонстрировали выгоду только в одной из шести групп исследования FLEX и не дали веских оснований для продолжения приема БФ [52].

На сегодняшний день активно дискутируется вопрос о перерывах в лечении БФ [36, 45, 49], и одновременно научный мир замер в ожидании результатов окончательных исследований, которые смогут окончательно определить сроки безопасного применения БФ, необходимость «лекарственных каникул» в лечении у определенных категорий больных и преимущества такой тактики [18]. В ожидании окончательной информации предложены следующие **рекомендации по ведению пациентов с длительным приемом БФ** [6]:

- пока не будут получены дополнительные данные, врачи должны рассматривать вопрос о прекращении приема БФ (алендронат и ризедронат) после пяти лет терапии у пациентов с низким риском остеопоротических переломов. Для золедроновой кислоты этот период составляет 3 года;

- для пациентов высокого риска остеопоротических переломов продолжение приема БФ может быть оправдано;

- после прекращения применения БФ рекомендуется контроль состояния МПКТ 2 раза в год (уровень доказательности C). При быстром снижении показателя МПКТ (более чем на 3% в позвоночнике или на 4-5% в бедре против уровня, на котором был остановлен прием БФ) рекомендуется повторно начать прием БФ или перейти на прием другого противоостеопоротического препарата (деносуаб [Пролиа], терипаратид [Форте]);

- после отмены БФ рекомендуется контроль маркера костного метаболизма – содержания в моче перекрестно-связанного N-телопептида костного коллагена I типа. При его резком повышении рекомендуется назначать антирезорбтивные препараты (деносуаб), при снижении – терипаратид;

- на сегодняшний день неизвестно, приведет ли начало повторного приема БФ к дальнейшему снижению риска переломов и будет ли он полезен пациентам.

Многие исследователи подчеркивают необычность такого решения – прерывать лечение хронического заболевания, поскольку клинической медицине хорошо известно, что достигнутый эффект терапии быстро уменьшается с прекращением медикаментозного воздействия [57]. Однако ситуация с БФ несколько другая. Значительная тропность к гидроксипатиту и способность долгое время аккумулироваться в костях скелета обеспечивает удержание клинического эффекта БФ, снижая при этом частоту побочных эффектов [15]. Так, после прекращения приема БФ риск атипичных переломов бедренной кости через год снижается на 70% [51]. Интуитивно предполагается, что через какое-то время, не установленное на сегодня, потенциальные выгоды и риски, связанные с остаточным эффектом БФ, снизятся, поскольку препарат постепенно выводится из скелета. Несомненно, были бы полезными клинические испытания, посвященные сравнению уровней неблагоприятных реакций и серьезных нежелательных явлений у пациентов, рандомизированных для про-

должения или прекращения приема БФ. Логично, что редкие случаи нежелательных причинно-связанных с использованием БФ реакций должны уменьшаться с течением времени. Однако помимо одного шведского исследования [51] о снижении риска атипичных переломов после прекращения приема оральных БФ более нет никаких данных для ответа на этот вопрос. В отсутствие четких доказательств любые рекомендации по инициированию «лекарственных каникул» для БФ и контролю за пациентами рассматриваются только как «мнение эксперта». Одна из таких рекомендаций [57] представлена в **таблице 2**.

Таким образом, предположение о том, что БФ повышают риск подвертельных/диафизарных переломов бедренной кости, вытекает из многочисленных ретроспективных обзоров и описаний клинических случаев. В целом, эти данные подчеркивают масштаб проблемы и определяют направления необходимых дальнейших исследований. Тем не менее, существующих на сегодня данных и доказательств недостаточно для утверждения, что долгосрочное использование БФ является единственной причиной атипичных низкотравматических переломов бедренной кости [48]. Есть также несколько ограничений существующей доказательной базы: отсутствие полного консенсуса определения «подвертельных атипичных переломов», небольшое количество пациентов, участвующих в исследованиях, отсутствие рентгенографического контроля, что исключает рентгенологическую характеристику полных и неполных переломов. Кроме того, существует точка зрения, что подвертельные/диафизарные переломы не являются атипичными,

а, скорее, отражают естественную хрупкость скелета при системном остеопорозе, ведь их частота увеличивается с возрастом, как и частота остеопоротических переломов других локализаций [42]. Хотя частота подвертельных переломов значительно ниже, чем других переломов бедренной кости, они нередки и составляют около 3% всех переломов бедренной кости [4].

С точки зрения доказательной медицины, главным «арбитром» причинно-следственной связи между подвертельным переломом и воздействием БФ является информация, полученная в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ). Пока что вся имеющаяся информация не в состоянии подтвердить связь между длительным приемом БФ и возникновением атипичных переломов бедренной кости. Низкая частота событий, различные режимы приема БФ, смена одного БФ на другой, сложности документирования факта перелома, короткий период приема БФ в рамках длительности одного РКИ, различный статус по витамину D, отсутствие оценки образа жизни и точного механизма получения травмы – все это создает ограничения для установления ассоциации с приемом антирезорбтивных препаратов [46, 48]. Поэтому именно обсервационные исследования и описания клинических случаев, а также анализ их результатов, будут способствовать более глубокому пониманию проблемы и окончательному установлению истины.

*Список литературы находится в редакции*

## АНОНС

### Тренінг-семінар

## «Належна клінічна практика (GCP). Законодавчі, нормативні вимоги та етичні аспекти проведення клінічних випробувань»

29 березня 2014 року, м. Харків

Відповідальна особа: Н.П. Безугла, кафедра клінічної фармакології з фармацевтичною опікою, Національний фармацевтичний університет.

Телефони: (057) 706-30-59, 706-30-72, 706-30-76.

Місце проведення: вул. Пушкінська, 27.

### XXXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів»

22 травня 2014 року, м. Харків

Відповідальна особа: І.В. Кіреєв, кафедра фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет.

Телефон: (057) 700-36-34.

Місце проведення: вул. Пушкінська, 53.