

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМА



© О.Н. Ткачева<sup>1</sup>, Н.В. Браилова<sup>1\*</sup>, Е.Н. Дудинская<sup>1</sup>, В.А. Кузнецова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Распространенность остеопороза, особенно среди пожилого населения, увеличивается в геометрической прогрессии, что приводит к росту числа переломов и инвалидности. В результате появляются новые требования к антиостеопоротической терапии, связанные с влиянием ее не только на ремоделирование здоровой кости, но и на ускорение консолидации переломов. В статье представлен краткий обзор влияния различных антиостеопоротических препаратов на заживление переломов костей. Дана оценка консолидирующему действию антирезорбтивных препаратов — бисфосфонатов и деносумаба, анаболического препарата — терипаратида, моноклональных антител, блокирующих белок склеростин, стронция ранелата. Применение препаратов антирезорбтивного действия не повлияло, по данным литературы, на замедление консолидации после переломов различных участков скелета (бедро, позвонков, дистальных отделов лучевой кости). Введение анаболических препаратов, в частности терипаратида, сопровождается более быстрым заживлением переломов в сравнении со сроками естественной регенерации кости или приемом бисфосфонатов, вызывая улучшение формирования костной мозоли. Применение препаратов, блокирующих склеростин, также увеличивает образование костной массы и прочность кости. С учетом имеющихся данных можно сделать вывод о том, что переломы не должны рассматриваться как противопоказание к применению данных препаратов и быть причиной позднего начала медикаментозного лечения остеопороза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеопороз; переломы; консолидация; склеростин; терипаратид; деносумаб.

## OSTEOPOROSIS DRUG TREATMENT AFTER FRACTURE

© Olga N. Tkacheva<sup>1</sup>, Natalia V. Brailova<sup>1\*</sup>, Ekaterina N. Dudinskaya<sup>1</sup>, Veronika A. Kuznetsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Medical University, Russian Gerontology Clinical Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Medical University, Moscow, Russia

The prevalence of osteoporosis, especially among the elderly, is increasing exponentially, leading to an increase in the number of fractures and disability. As a result, new requirements for anti-osteoporotic therapy appear, associated with its influence not only on the remodeling of healthy bone, but also on the acceleration of fracture consolidation. The article provides a brief overview of the effect of various anti-osteoporotic drugs on the healing of bone fractures. An assessment of the consolidating effect of antiresorptive drugs — bisphosphonates and denosumab, and anabolic drug — teriparatide, monoclonal antibodies blocking the protein sclerostin, strontium ranelate is given. The use of antiresorptive drugs did not affect, according to the literature, the slowing down of consolidation after fractures of various parts of the skeleton (hip, vertebrae, distal radius). The introduction of anabolic drugs, in particular teriparatide, is accompanied by faster healing of fractures in comparison with the timing of natural bone regeneration or the intake of bisphosphonates, causing an improvement in the formation of callus. The use of drugs that block sclerostin also increases bone formation and bone strength. Based on the available data, it can be concluded that fractures should not be considered as a contraindication to the use of these drugs and be the reason for the late initiation of drug treatment of osteoporosis.

**KEYWORDS:** osteoporosis; fractures; consolidation; sclerostin; teriparatide; denosumab.

## ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз часто характеризуется как «молчаливая болезнь», так как не проявляется специфическими симптомами. Очень часто пациент узнает об остеопорозе на стадии осложнений в виде патологических переломов, которые, в свою очередь, запускают каскад повторных переломов. Необходима как можно более ранняя диагностика остеопороза, чтобы начать фармакологическое лечение заболевания до развития

осложнений и благоприятно повлиять на прогноз. Согласно клиническим рекомендациям, принятым в различных ассоциациях, специалистам необходимо оценить состояние костной ткани у пациента, если присутствуют факторы риска нарушения костного метаболизма или имеются признаки, указывающие на патологический перелом. Подобная настороженность дает возможность в будущем снизить у пациента вероятность возникновения новых патологических переломов.



В научной литературе и лечебной практике часто обсуждаются принципы выбора препарата для лечения остеопороза. Патологический перелом является одним из самых частых осложнений остеопороза, поэтому важно понять, как будут влиять антиостеопоротические препараты на процесс восстановления костной ткани непосредственно после случившегося перелома. Опасения травматологов-ортопедов по поводу негативного влияния на заживление костной ткани после перелома фармакологических препаратов, направленных на лечение остеопороза, является одной из причин, препятствующих их назначению при возникшем патологическом переломе. Крупные рандомизированные исследования на данную тематику не проводились.

Хотя количество применяемых антиостеопоротических лекарственных средств с доказанной эффективностью не так разнообразно, как, например, количество антигипертензивных препаратов, в последнее время появляются новые группы препаратов, в том числе с анаболическим действием. Механизмы действия существующих групп препаратов и их потенциальный эффект на регенерацию костной ткани рассмотрены в таблице 1 [1].

Одним из важных вопросов лечения является срок начала применения препарата. Необходимо начинать терапию до выписки пациента из стационара, так как в этом случае есть возможность наблюдать за динамикой восстановления костной ткани, улучшить формирование костной мозоли, обеспечить консолидацию в срок, избежать формирования ложных суставов, асептической нестабильности металлоконструкций, повторных переломов и повысить приверженность пациента лечению [2]. Важно, чтобы пациенты до начала лечения получали витамин D и кальций в достаточном объеме для достижения максимального эффекта терапии и профилактики гипокальциемии.

Таким образом, существует много исследований, посвященных проблеме лечения остеопороза сразу после произошедшего перелома, однако их результаты не всегда оказываются однозначными. В настоящее время нет прямых доказательств того, что лекарственная терапия должна быть отложена на определенное время вследствие каких-либо побочных эффектов от применения препаратов той или иной группы, и поэтому противопоказаний для немедленного начала лечения нет. В данной статье рассматриваются последние публикации, посвященные лечению переломов у пациентов с остеопорозом основными классами препаратов.

### БИСФОСФОНАТЫ

Большое количество пациентов с остеопорозом получают терапию бисфосфонатами. Основным путем фармакологического действия данной группы препаратов является замедление резорбции костной ткани путем ингибирования остеокластной активности и замедления процессов костеобразования. Таким образом, есть вероятность того, что препараты указанной группы могут снизить скорость консолидации перелома, а ингибирование процесса ремоделирования кости может вызвать образование слабой остеопенической «замороженной» костной мозоли после заживления костной ткани.

Влияние различных препаратов группы бисфосфонатов и их дозировок на процесс заживления кости было изучено в многочисленных опытах на животных. Несколько исследований на животных показали, что бисфосфонаты преимущественно накапливаются в месте перелома и увеличивают образование костной мозоли для механического функционирования, но подавляют ремоделирование кости путем изменения морфологии костной мозоли [3].

Таблица 1. Механизм действия антиостеопоротических препаратов

Препарат	Механизм действия	Влияние на заживление кости
Бисфосфонат	Антирезорбтивный	Ингибирование остеокластной активности. Замедление ремоделирования. Увеличение размера костной мозоли. Увеличение прочности кости
Ингибитор RANKL	Антирезорбтивный	Предотвращение дифференцировки предшественников остеокластов в зрелые остеокласты. Замедление ремоделирования
Стронция ранелат	Антирезорбтивный Анаболический	Ингибирование образования остеокластов. Увеличение скорости дифференцировки преостеобластов в остеобласты. Повышение активности остеобластов
Паратиреоидный гормон	Анаболический	Усиленное формирование костной ткани. Усиленное накопление и дифференцировка хондроцитов. Улучшение качества эндохондрального заживления кости
Моноклональные антитела, блокирующие склеростин	Анаболический	Усиленное формирование костной ткани. Увеличение массы костной ткани. Увеличение прочности костной ткани

Результаты исследований, проведенных в различные годы с применением бисфосфонатов, неоднозначные. Согласно данным одного из последних исследований, проведенного в 2018 г. Richbourg HA и соавт., тилудронат и клодронат не оказывают значительного воздействия на костную ткань на структурном или клеточном уровне при использовании стандартных доз и схем приема [4]. В 1994 г. Tarvainen R и соавт. при изучении влияния подкожного введения клодроната в течение 12 нед на заживление закрытых переломов бедра у крыс выявили, что препарат способствует увеличению костной мозоли, замедляя ремоделирование и не оказывая выраженного воздействия на плотность костной ткани [5]. В исследовании Koivukangas A и соавт. не выявлено изменения МПК, несмотря на увеличение размера костной мозоли спустя 4 и 8 нед после системного применения клодроната [6]. В исследованиях с применением инкадроната на крысах в течение 49 нед с закрытым переломом бедренной кости наблюдалась задержка в ремоделировании кости, особенно при применении препарата в высоких дозах до 100 мкг/кг в день, что, однако, не нарушало восстановление механической целостности кости [7].

В последние годы схемы лечения остеопороза бисфосфонатами изменились ввиду появления новых, более эффективных препаратов данной группы. С учетом того, что продолжительность лечения непосредственно после перелома существующими препаратами составляет не менее года с учетом периодических пауз в применении, вызывает интерес изучение эффективности длительно действующих препаратов в зависимости от дозы, временных интервалов и длительности лечения. В исследовании Amanat N и соавт. было установлено, что отсроченное применение препарата золедроновой кислоты через 1–2 нед после перелома бедренной кости у крыс приводит к образованию костной мозоли большего размера и прочности по сравнению с более ранним введением препарата [8].

Изучение динамики консолидации перелома бедренной кости после разового болюсного или недельного применения золедроновой кислоты не показало отсроченного заживления вовсе, так как все переломы самостоятельно восстановились в течение 6 нед, хотя ремоделирование значительно замедлилось по сравнению с группой плацебо [9]. В исследованиях на кроликах с интраоперационным вытяжением голени с использованием одноразовой инфузии памидроната МПК в проксимальных и дистальных зонах была выше в группе получавших памидронат, что свидетельствует о прогностическом снижении частоты встречаемости иммобилизационного остеопороза, часто наблюдаемого в опытах с использованием вытяжения [10].

Таким образом, вышеперечисленные и другие исследования на животных показывают, что использование бисфосфонатов способно привести к образованию механически более прочной и плотной костной мозоли без задержки заживления, несмотря на опасения множества специалистов. Однако процессы метаболизма костной ткани могут протекать иначе при использовании препаратов в человеческой популяции. На основании имеющихся данных о влиянии препаратов бисфосфонатной группы на консолидацию переломов у пациен-

тов с остеопорозом рабочей группы Международного фонда остеопороза по переломам был принят консенсус, свидетельствующий о том, что назначение терапии бисфосфонатами не влияет на длительность сращения перелома [11].

### ИНГИБИТОРЫ RANKL

RANKL (от англ. Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) — мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли, продукт гена *TNFSF11*, играющий важную роль в метаболизме костной ткани, активируя остеокласты. Человеческие моноклональные антитела к RANKL были разработаны и начали применяться для лечения остеопороза относительно недавно. Препарат деносуаб оказывает антирезорбтивный эффект за счет предотвращения дифференцировки клеток-предшественников остеокластов в зрелые остеокласты.

Деносуаб аналогично бисфосфонатам, согласно данным исследований на животных, не ухудшает заживление переломов и даже превосходит их действие, благоприятно влияет на формирование костной мозоли в месте перелома и замедляет ремоделирование костной ткани [2]. Так, в исследовании Gerstenfeld LC и соавт. потенциальный эффект двух препаратов, ингибирующих остеокласты, с различным механизмом действия (алендронат и деносуаб) был проверен спустя 3 и 7 нед после начала применения у мышей с переломом бедра [12]. Микрокомпьютерная томография показала более значимое увеличение костной мозоли и МПК у мышей после использования деносуаба по сравнению с применением алендроната в течение как 3, так и 7 нед применения. Гистологическое исследование показало, что алендронат и деносуаб замедлили ремоделирование костной мозоли после перелома, без изменения темпа заживления перелома. Напротив, исследование механических свойств новообразованной костной ткани показало, что животные, получавшие алендронат и деносуаб, имели большую механическую прочность заживших переломов по сравнению с контрольной группой. Было установлено также увеличение торсионной жесткости в месте перелома при введении деносуаба [12].

На данный момент существует мало клинических исследований, посвященных потенциальному влиянию деносуаба на консолидацию переломов у людей, однако имеющиеся единичные клинические случаи показывают положительную динамику заживления костной ткани. Одним из исследований, продемонстрировавших положительную роль деносуаба у пациентов, перенесших перелом, является исследование FREEDOM с участием 7808 женщин в постменопаузе, перенесших 851 позвоночный перелом за период исследования [13]. В результате не наблюдалось случаев замедления консолидации перелома или несращения у пациентов, получавших деносуаб в течение 6 нед до или после перелома. Частота осложнений между группами деносуаба и плацебо существенно не различалась. Был сделан вывод, что деносуаб не замедляет консолидацию перелома даже при применении в острый период [13].

## СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТ

Стронция ранелат является препаратом с неустановленным механизмом действия и с мая 2014 г. относится к препаратам второй линии терапии остеопороза. Механизм действия препарата до конца не ясен, поэтому до сих пор изучается его антирезорбтивное и анаболическое действия. Антирезорбтивный эффект, заключающийся в замедлении созревания остеокластов и развитии апоптоза остеокластов, был подтвержден во многих исследованиях, но все еще существуют разногласия относительно анаболического эффекта у данного препарата и механизмов его достижения.

Предполагается, что стронция ранелат имеет анаболическое действие, которое осуществляется за счет увеличения скорости дифференцировки преosteобластов в остеобласты и повышения активности самих остеобластов. При применении стронция ранелата происходит также замещение кальция стронцием, что в результате способствует увеличению МПК [8]. Так, в исследовании Bain SD и соавт. (2009) было показано, что у крыс после овариэктомии на фоне введения стронция ранелата происходило уменьшение потери костной массы, лучше сохранялась костная микроархитектура, отмечалось повышение поверхностной минерализации и механической прочности кости в сравнении с контрольной группой [14]. Однако в исследовании Ma YL и соавт. в результате изучения регуляции экспрессии генов и метаболизма костной ткани, статической и динамической гистоморфометрии, биомеханического тестирования не было получено схожего эффекта от применения стронция ранелата [15]. В результате изучения применения стронция ранелата у приматов был сделан вывод, что препарат способен снизить степень резорбции костной ткани и увеличить ее поверхностную минерализацию [16].

Существует не так много исследований, изучающих влияние стронция ранелата на консолидацию переломов. Результаты проведенных исследований оказались неоднозначными. Большая часть исследований выполнена на животных моделях. В трех подобных исследованиях изучался эффект данного препарата на консолидацию переломов большеберцовой или бедренной костей на примере крыс. Sebesoy O и соавт. использовали модель закрытого перелома большеберцовой кости для изучения влияния стронция ранелата на восстановление костной ткани у тестируемых животных и у животных группы контроля. Животных усыпляли к концу 2-й, 3-й или 4-й нед для исследования большеберцовой кости при помощи радиографических и гистопатологических методов, которые показали отсутствие каких-либо различий между группой, принимавшей препарат, и группой контроля [17]. В исследовании Vruel A и соавт. изучался эффект стронция ранелата на макро- и наномеханические характеристики процесса восстановления закрытого перелома большеберцовой кости спустя 3 и 8 нед. Переломы в период восстановления изучались трехточечным сгибанием, двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрией, энергодисперсионной рентгеновской спектроскопией и наноидентифицированием. Объем костной мозоли и ее минеральное содержимое были значительно выше при применении стронция ранелата по срав-

нению с контрольной группой после 3 нед лечения, однако при этом после 8 нед разница отсутствовала. В результате был сделан вывод, что, несмотря на то, что стронция ранелат оказывал влияние на образование костной мозоли, однако моделирование и кальцификация данной костной мозоли отсутствовали [18]. В исследовании, проведенном Habermann B и соавт., заживление закрытых переломов бедренной кости у крыс с овариэктомией изучалось в течение 4 нед после лечения фармакологическими дозами стронция ранелата или терипаратида (паратгормон (ПТГ) 1-34), результаты сравнивались с контрольной группой. На основании оценки с использованием микрокомпьютерной томографии и теста биомеханического скручивающего воздействия подтвердилось, что лечение стронция ранелатом и терипаратидом приводило к значительному увеличению как объема, так и силы костной мозоли по сравнению с контрольной группой. Однако авторы предположили различие качественного состава между костными мозолями у крыс, получавших ПТГ 1-34 и стронция ранелат, что могло определить более высокую прочность костной мозоли после применения стронция ранелата [19]. Существующие единичные клинические исследования подтверждают положительное влияние стронция ранелата на консолидацию переломов [20]. В исследовании, проведенном в 2016 г. с участием пациентов старше 60 лет с переломом запястья, проходивших консервативное лечение с ручной репозицией и наложением гипсовой повязки и получавших стронция ранелат дополнительно к добавкам кальция и витамина D, напротив, было установлено, что стронция ранелат, назначаемый в острый период, не улучшал и не ускорял заживление перелома запястья [21].

## АНАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И КОНСОЛИДАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Анаболическая терапия в настоящее время также является одним из методов лечения остеопороза. Последние исследования эффективности использования гормона паращитовидной железы (терипаратида) для лечения остеопороза показали, что данный гормон способен оказать анаболический эффект путем увеличения плотности кости и улучшения микроархитектуры костной ткани. Большое внимание уделяется также различным анаболическим или потенциально анаболическим соединениям в качестве антиостеопоротической терапии. Анаболические препараты оказывают положительное влияние не только на костную массу, но и на консолидацию переломов.

## ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН

Влияние препаратов ПТГ на метаболизм кости варьирует в зависимости от режима применения: если ПТГ назначается в постоянном режиме, то будет усиливаться резорбция кости в результате увеличения активности остеокластов, если ПТГ вводится периодически в интермиттирующем режиме, то будет происходить усиление образования костной ткани за счет активации остеобластов [22]. Точный механизм, посредством которого ПТГ оказывает свое действие, раскрыт

не до конца. Известно, что анаболическое действие терипаратида связано с сигнальными путями, в том числе с изменением активности цАМФ-зависимой протеинкиназы А в остеобластах, ингибированием склеростина и стимуляцией Wnt-катенинового пути [23]. В исследовании Kakar S и соавт. было продемонстрировано увеличение количества хондроцитов и ускорение их дифференцировки, а также заживления эндохондральной костной ткани [24].

В настоящее время доступны два аналога ПТГ: ПТГ 1-34 и ПТГ 1-84. ПТГ 1-34 состоит из первых 34 аминокислот человеческого паратгормона, то есть из той части, которая считается активной, в то время как ПТГ 1-84 состоит из 84 аминокислот и представляет собой точный аналог ПТГ. Как ПТГ 1-34, так и ПТГ 1-84 получают рекомбинантно, но нет доступных исследований, в которых влияние двух аналогов на заживление кости сравнивалось напрямую [25].

Было проведено несколько исследований на крысах с интервальным введением препарата ПТГ и оценкой его влияния на заживление переломов. В результате исследований выявлено развитие более крупной и механически более крепкой костной мозоли у животных, получавших ПТГ 1-34, что в результате приводило к ускорению консолидации перелома [26]. Используя препарат для демонстрации формирования кости на примере крыс, Skripitz R и соавт. (2000) выявили, что ПТГ 1-34 оказал выраженное влияние на образование новой костной ткани, при этом практически не влияя на ремоделирование после лечения сроком в 6 нед [27]. В исследовании, проведенном на яванских макаках, заживление бедренной кости после остеотомии оценивалось в зависимости от доз, которые были использованы: низкие (0,75 мкг/кг), высокие (7,5 мкг/кг) дозы системного ПТГ 1-34 2 раза в неделю, результаты сравнивались с группой контроля. Оценка проводилась с использованием слабого рентгеновского излучения, трехточечного нагружения образцов костной ткани при испытании на изгиб, гистоморфометрии и изучения степени минерализации костной ткани. В результате авторы пришли к выводу о том, что ПТГ положительно влияет на процесс естественного заживления перелома и обеспечивает более быстрое ремоделирование через ускорение рассасывания костной мозоли, что также сопровождается возрастающей степенью минерализации костной мозоли после перелома. Однако наблюдаемые эффекты оказались недолгосрочными и не привели к какому-либо значительному улучшению механической прочности спустя 26 нед [28].

Данные исследования на животных не могут быть использованы для прогнозирования результатов на людях, но, исходя из доклинических результатов ускоренного заживления переломов почти во всех исследованиях, вероятность того, что ПТГ может также повлиять на заживление переломов у людей, очень велика. В ходе ряда клинических исследований было обнаружено, что ПТГ способен ускорить заживление переломов. Так, Malouf-Sierra J и соавт. в 2017 г. были опубликованы результаты исследования сравнения терипаратида 20 мкг в день с ризедронатом 35 мг — 1 раз в неделю в течение 2 нед после операции по поводу чрезвертельного перелома бедра, согласно которым,

78-недельное лечение терипаратидом показало значительно большее увеличение МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, более быстрое и выраженное снижение боли в бедре по шкале ВАШ по сравнению с ризедронатом [29]. Aspenberg P и соавт. было проведено рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование процесса консолидации перелома, в которое были включены 102 женщины в постменопаузе с переломом дистального отдела лучевой кости без показаний к хирургическому лечению. Пациенты были распределены на три группы: первая группа получала системное лечение в течение 8 нед препаратами ПТГ (1-34) в дозе 20 мкг, вторая — 40 мкг, третья группа получала плацебо. Среднее время заживления перелома оценивалось по радиологической картине и составило 7,4; 8,8 и 9,1 нед соответственно, что позволяет сделать вывод о том, что время заживления для группы, получавшей более низкую дозу ПТГ, значительно короче по сравнению с группой, получавшей плацебо [30]. В другом исследовании Aspenberg P и соавт., в котором производили качественную оценку костной мозоли у 27 пациентов через 5 нед после начала лечения препаратом ПТГ, было отмечено, что спустя 5 нед пациенты, получавшие ПТГ, имели качественно более зрелую костную мозоль, чем пациенты, получавшие плацебо [31]. В исследовании Reichl P и соавт. было включено 65 пациентов с переломом локтевой кости: 21 пациенту проводилось лечение 100 мкг ПТГ (1-84) 1 раз в день, а 44 пациента были в группе контроля. В результате среднее время заживления перелома составило 7,8 нед в группе, получавшей ПТГ, по сравнению с 12,6 нед для контрольной группы ( $p=0,001$ ). Уменьшение боли и улучшение функции также были более значительны в группе, получавшей ПТГ, по сравнению с контрольной группой [32].

Существуют дополнительные отчеты об использовании ПТГ для ускорения или стимуляции консолидации перелома при различных сопутствующих патологиях, сопровождающихся отсроченным заживлением или несращением вследствие разнообразных причин. Так, в исследовании Alder KD и соавт. (2020) на мышинной модели было установлено, что периодическое системное введение ПТГ 1-34 ускоряет заживление переломов на мышцах с сахарным диабетом 2 типа за счет увеличения пролиферации мезенхимальных стволовых клеток [33]. Однако на данный момент описаны результаты единичных клинических случаев, посвященных данной проблеме, и необходимы дополнительные результаты корректно выполненных клинических исследований, чтобы уточнить потенциальное влияние ПТГ на заживление переломов у людей при различных патологиях.

#### МОНОКЛОНАЛЬНОЕ АНТИТЕЛО К СКЛЕРОСТИНУ

Одними из последних рекомендованных в настоящее время для лечения остеопороза являются препараты, направленные на блокирование склеростина, моноклональные антитела. Склеростин синтезируется в остеоцитах и оказывает свое действие посредством ингибирования функций остеобластов, в результате чего замедляется образование костной ткани [22]. Таким образом, применение препаратов, блокирующих

склеростин, помогает достичь анаболического влияния на костную ткань, вследствие чего происходит саморегуляция активности остеобластов по системе отрицательной обратной связи. Li X и соавт. показали в исследованиях на крысах, что лечение антителами к склеростину ускоряет образование кости и костной массы, а также положительно влияет на увеличение ее прочности [34]. Кроме того, есть мнение, что кость, образовавшаяся при блокировании склеростина, впоследствии не истощается в результате снижения функциональной активности, по крайней мере, на ранней стадии [35]. Таким образом, позитивные результаты изучения механизма действия склеростина и его подавления различными препаратами могут быть применены в реальной клинической практике для достижения ускоренной консолидации перелома.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя приведенные данные клинических исследований, можно утверждать, что положительное воздействие антиостеопорозной терапии на процесс заживления переломов значительно превышает возможные риски негативного влияния терапии, в част-

ности, риск стрессовых переломов при лечении бисфосфонатами. Введение бисфосфонатов и деносумаба не повлияло на замедление консолидации после переломов бедра, позвонков и дистальных отделов лучевой кости. Учитывая отсутствие клинических данных об отрицательном влиянии на заживление перелома антирезорбтивных препаратов и опасности последующего перелома, нет необходимости отсрочки начала лечения остеопороза после перелома. Последние исследования показали положительный эффект анаболических препаратов на сокращение времени заживления переломов. Установлено, что назначение терипаратида в экспериментальных исследованиях ведет к значительному улучшению формирования костной мозоли и положительно влияет на сращение перелома.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Информация о финансировании.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;142(1):155-170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.09.008>
- Клинические рекомендации. Патологические переломы, осложняющие остеопороз. — М.; 2018. 94 с. [Klinicheskie rekomendacii. Patologicheskie perelomy, oslozhnyayushchie osteoporoz. Moscow, 2018. 94 p. (In Russ.)].
- Hegde V, Jo JE, Andreopoulos P, et al. Effect of osteoporosis medications on fracture healing. *Osteoporos Int.* 2016;27(3):861-871. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3331-7>.
- Richbourg HA, Mitchell CF, Gillett AN, et al. Tiludronate and clodronate do not affect bone structure or remodeling kinetics over a 60 day randomized trial. *BMC Vet Res.* 2018;14(1):105. doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1423-2>.
- Tarvainen R, Olkkonen H, Nevalainen T, et al. Effect of clodronate on fracture healing in denervated rats. *Bone.* 1994;15(6):701-705. doi: [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(94\)90320-4](https://doi.org/10.1016/8756-3282(94)90320-4).
- Koivukangas A, Tuukkanen J, Kippo K, et al. Long-term administration of clodronate does not prevent fracture healing in rats. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;(08)268-78. doi: <https://doi.org/10.1097/00003086-200303000-00036>.
- Li C, Mori S, Li J, et al. Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res.* 2001;16(3):429-36. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.3.429>
- Amanat N, McDonald M, Godfrey C, et al. Optimal Timing of a Single Dose of Zoledronic Acid to Increase Strength in Rat Fracture Repair. *J. Bone Miner. Res.* 2007;22(6):867-876. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.070318>.
- McDonald MM, Dulai S, Godfrey C, et al. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling. *Bone.* 2008;43(4):653-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.05.019>.
- Little DG, Cornell MS, Hile MS, et al. Effect of pamidronate on distraction osteogenesis and fixator-related osteoporosis. *Injury.* 2001;32 Suppl 4:SD14-20. doi: [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(01\)00161-9](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(01)00161-9).
- Silverman SL, Kupperman ES, Bukata SV, et al. Fracture healing: a consensus report from the International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group. *Osteoporos Int.* 2016;27(7):2197-2206. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3513-y>.
- Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M, et al. Comparison of effects of the bisphosphonate alendronate versus the RANKL inhibitor denosumab on murine fracture healing. *J Bone Miner Res.* 2009;24(2):196-208. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.081113>.
- Adami S, Libanati C, Boonen S, et al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(23):2113-9. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00774>.
- Bain SD, Jerome C, Shen V, et al. Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants. *Osteoporos Int.* 2009;20(8):1417-28. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0815-8>.
- Ma YL, Zeng QQ, Porras LL, et al. Teriparatide [rhPTH (1-34)], but not strontium ranelate, demonstrated bone anabolic efficacy in mature, osteopenic, ovariectomized rats. *Endocrinology.* 2011;152(5):1767-78. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-1112>.
- Buehler J, Chappuis P, Saffar JL, et al. Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone.* 2001;29(2):176-9. doi: [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(01\)00484-7](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(01)00484-7).
- Cebesoy O, Tutar E, Kose KC, et al. Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia. *Joint Bone Spine.* 2007;74(6):590-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.01.034>.
- Brüel A, Olsen J, Birkedal H, et al. Strontium is incorporated into the fracture callus but does not influence the mechanical strength of healing rat fractures. *Calcif Tissue Int.* 2011;88(2):142-52. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9439-z>.
- Habermann B, Kafchitsas K, Olender G, et al. Strontium ranelate enhances callus strength more than PTH 1-34 in an osteoporotic rat model of fracture healing. *Calcif Tissue Int.* 2010;86(1):82-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-009-9317-8>.
- Alegre DN, Ribeiro C, Sousa C, et al. Possible benefits of strontium ranelate in complicated long bone fractures. *Rheumatol Int.* 2012;32(2):439-43. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1687-8>.
- Scaglione M, Fabbri L, Casella F, et al. Strontium ranelate as an adjuvant for fracture healing: clinical, radiological, and ultrasound findings in a randomized controlled study on wrist fractures. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):211-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3266-z>.

22. Noh JY, Yang Y, Jung H. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutics for Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7623. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21207623>.
23. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone.* 2007;40:1434-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.03.017>.
24. Kakar S, Einhorn TA, Vora S, et al. Enhanced chondrogenesis and Wnt signaling in PTH-treated fractures. *J Bone Miner Res.* 2007;22(12):1903-12. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.070724>.
25. Verhaar HJJ, Lems WF. PTH-analogs: comparable or different? *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;49(2):e130-e132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.11.004>.
26. Marongiu G, Contini A, Cozzi Lepri A, et al. The Treatment of Acute Diaphyseal Long-bones Fractures with Orthobiologics and Pharmacological Interventions for Bone Healing Enhancement: A Systematic Review of Clinical Evidence. *Bioengineering (Basel).* 2020;7(1):22. doi: <https://doi.org/10.3390/bioengineering7010022>.
27. Skripitz R, Andraessen TT, Aspenberg P. Parathyroid hormone (1-34) increases the density of rat cancellous bone in a bone chamber. A dose-response study. *J Bone Joint Surg Br.* 2000;82(1):138-41. doi: <https://doi.org/10.1302/0301-620x.82b1.9729>.
28. Manabe T, Mori S, Mashiba T, et al. Human parathyroid hormone (1-34) accelerates natural fracture healing process in the femoral osteotomy model of cynomolgus monkeys. *Bone.* 2007;40(6):1475-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.01.015>.
29. Malouf-Sierra J, Tarantino U, García-Hernández PA, et al. Effect of Teriparatide or Risedronate in Elderly Patients with a Recent Pertrochanteric Hip Fracture: Final Results of a 78-Week Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1040-1051. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3067>.
30. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):404-14. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090731>.
31. Aspenberg P, Johansson T. Teriparatide improves early callus formation in distal radial fractures. *Acta Orthop.* 2010;81(2):234-6. doi: <https://doi.org/10.3109/17453671003761946>.
32. Peichl P, Holzer LA, Maier R, et al. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(17):1583-7. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.0137>.
33. Alder KD, White AH, Chung YH, et al. Systemic Parathyroid Hormone Enhances Fracture Healing in Multiple Murine Models of Type 2 Diabetes Mellitus. *JBMR Plus.* 2020;4(5):e10359. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10359>.
34. Li X, Ominsky MS, Villaseñor KS, et al. Sclerostin Antibody Reverses Bone Loss by Increasing Bone Formation and Decreasing Bone Resorption in a Rat Model of Male Osteoporosis. *Endocrinology.* 2018;159(1):260-271. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2017-00794>.
35. Ru JY, Wang YF. Osteocyte apoptosis: the roles and key molecular mechanisms in resorption-related bone diseases. *Cell Death Dis.* 2020;11(10):846. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03059-8>.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Браилова Наталия Васильевна\***, к.м.н. [Natalia V. Brailova, MD, PhD]; адрес: Россия, 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16 [address: 16 1-st Leonova street, 129226 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-1216-0787; eLibrary SPIN: 2900-8384; e-mail: n.kokshagina@mail.ru

**Ткачева Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор [Olga N. Tkacheva, MD, PhD, professor]; ORCID: 0000-0002-4193-688X; eLibrary SPIN: 677476; e-mail: tkacheva@rgnkc.ru

**Дудинская Екатерина Наильевна**, к.м.н. [Ekaterina N. Dudinskaya, MD, PhD]; ORCID: 0000-0001-7891-6850; eLibrary SPIN: 4985-6315; e-mail: katharina.gin@gmail.com

**Кузнецова Вероника Андреевна**, студентка [Veronika A. Kuznetsova, Student]; ORCID: 0000-0003-0816-4870; eLibrary SPIN: 86174030 e-mail: nik\_k\_ot@mail.ru

#### ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 04.12.2020. Одобрена к публикации: 04.02.2021.

#### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ткачева О.Н., Браилова Н.В., Дудинская Е.Н., Кузнецова В.А. Медикаментозное лечение остеопороза после перелома // *Остеопороз и остеопатии.* — 2021. — Т. 23. — №4. — С. 30-36. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12694>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Tkacheva ON, Brailova NV, Dudinskaya EN, Kuznetsova VA. Osteoporosis drug treatment after fracture. *Osteoporosis and bone diseases.* 2021;23(4):30-36. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12694>