

ОСЛОЖНЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА БИСФОСФОНАТАМИ

© О.А. Никитинская^{1*}¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

Бисфосфонаты (БФ) — препараты, широко используемые в клинической практике для лечения остеопороза (ОП), доказавшие свою эффективность в снижении риска переломов. Длительное применение антирезорбтивной терапии привлекло внимание к двум чрезвычайно редким, хотя и тяжелым, нежелательным явлениям. Атипичный перелом бедренной кости (АПБ) и медикаментозный остеонекроз челюсти (МОНЧ) чаще встречаются у пациентов с высокими кумулятивными дозами и более длительной терапией. Риск АПБ зависит от длительности лечения и значительно повышен среди пациентов, получающих БФ более 8 лет. При отмене БФ риск может снизиться и вернуться к исходному уровню — уже через год после прекращения лечения он уменьшается более чем на 50%. Риск МОНЧ в меньшей степени зависит от длительности лечения, он чаще возникает у онкологических пациентов, получающих более высокие кумулятивные дозы БФ. У больных ОП, получающих БФ, на риск МОНЧ значимо влияют локальные травмы (стоматологические процедуры), местные инфекции и сопутствующие заболевания. На протяжении многих лет БФ демонстрировали безопасность и эффективность и свидетельствовали об увеличении МПК и снижении риска переломов, и эти преимущества перевешивают риски редких побочных эффектов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бисфосфонаты; остеопороз; атипичный перелом бедра; медикаментозный остеонекроз челюсти.

LONG-TERM CONSEQUENCES OF OSTEOPOROSIS THERAPY WITH BISPHOSPHONATES

© Oksana A. Nikitinskaya¹

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Bisphosphonates (BPs) are medications widely used in clinical practice to treat osteoporosis (OP) and reduce fragility fractures. The extended use of antiresorptive therapy has drawn attention to two extremely rare, although severe, adverse events. Atypical femoral fracture (AFF) and medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) are more common in patients with high cumulative doses and longer duration of therapy. The risk of AFF depends on the duration of treatment and is significantly increased among patients receiving BPs for more than 8 years. The risk may decrease and return to the initial level with discontinuation of BPs, it decreases by more than 50% during one year after the discontinuation. The risk of MRONJ is less dependent on the duration of therapy, it occurs more often in patients with cancer who are receiving higher cumulative doses of BPs. The combination of local trauma, microbial contamination and concomitant diseases induces this condition in patients with OP who are receiving BPs. BPs have demonstrated safety and effectiveness throughout the years and evidenced increased BMD and reduced fracture risks, and these benefits overweight the risks of rare adverse events.

KEYWORDS: bisphosphonate; osteoporosis; atypical femoral fracture; osteonecrosis of the jaw.

Бисфосфонаты (БФ) – самая представительная группа лекарственных препаратов, которые успешно применяются для лечения остеопороза (ОП) более 25 лет [1]. Ингибируя резорбцию кости, БФ увеличивают костную массу и плотность костной ткани, значительно снижают риск переломов [1]. Согласно российским клиническим рекомендациям, средняя продолжительность непрерывного лечения ОП БФ составляет 3–5 лет, но пациентам с высоким риском переломов терапия этими препаратами может быть продлена на более продолжительный срок [2]. Эффективность лечения БФ, по данным исследований, прослеживается на протяжении 10 лет, однако их длительное и непрерывное использование в клинической практике было поставлено под сомнение после сообщений о случаях возникновения атипичных переломов бедренной кости (АПБ) и остеонекроза челюсти (ОНЧ) среди лиц, получавших БФ [3, 4]. Поэтому вопрос о том, насколько дли-

тельное применение БФ может быть связано с развитием этих нежелательных явлений, активно обсуждается в литературе на протяжении последних 20 лет.

АТИПИЧНЫЕ ПЕРЕЛОМЫ БЕДРА

Начиная с 2005 г., когда впервые были описаны низкоэнергетические переломы бедренной кости у пациентов, получавших алендронат, все чаще стали появляться сообщения об АПБ, которые возникали на фоне лечения БФ [5]. В 2010 г. целевая группа по АПБ Американского общества по исследованию костей и минералов (ASBMR), проанализировав 310 опубликованных случаев, представила определение и диагностические критерии данного состояния [6], которые были дополнены в 2013 г. во втором отчете этой группы на основании исследований, выполненных в период с 2010 по 2013 гг. [7]. АПБ — это переломы, возни-

кающие между дистальным краем малого вертела и надмыщелковым выступом, характеризующиеся большими (основные) и малыми (дополнительные) признаками [7]. Для постановки диагноза «АПБ» требуется наличие как минимум четырех основных критериев, а дополнительные признаки не являются обязательным условием, но их наличие может подтвердить диагноз «АПБ» (табл. 1).

Точная оценка частоты возникновения АПБ затруднена, что связано не только с низкой заболеваемостью, но и с тем, что она сильно варьирует в зависимости от дизайна и субъектов исследования. По данным отчета целевой группы ASBMR, частота АПБ составляет от 2,3 до 130 случаев на 100 000 пациенто-лет [7], а по результатам систематического обзора, включившего 23 исследования и опубликованного позже, — 3,0–9,8 на 100 000 человеко-лет [8]. АПБ были зарегистрированы не только у пациентов, получавших БФ, но и у лиц, никогда не принимавших БФ или использовавших другие антирезорбтивные средства, при генетических заболеваниях с нарушенным обменом костной ткани или дефектной минерализацией [7].

Частота АПБ увеличивается при использовании БФ и зависит от продолжительности антирезорбтивного лечения [7]. Когортное исследование 2 миллионов пациентов в США показало, что заболеваемость АПБ, связанная с 2, 6–8 и более 10 лет использования БФ, составляет 1,78, 38,9 и 107,5 случая на 100 000 пациенто-лет соответственно [9]. В другом исследовании частота АПБ увеличивалась с 2,5 случая на 10 000 человеко-лет при использовании БФ менее 5 лет до 13,1 случая на 10 000 человеко-лет при применении БФ 8 и более лет. При этом риск АПБ у пациентов, получавших лечение БФ более 8 лет, оказался значимо выше, чем у лиц, принимавших БФ от 3 до 5 лет: с 8,9 (95% ДИ, 2,8–28) до 43,5 (95% ДИ, 13,7–138,1) [10].

Несмотря на то, что относительный риск (ОР) АПБ у лиц, получающих БФ, достаточно высок и составляет от 2,1 до 128, абсолютный риск невелик и у пациентов, принимавших БФ менее 5 лет, колебал-

ся от 3,2 до 50 случаев на 100 000 человеко-лет и возрастал у тех, кто продолжал принимать БФ более 5 лет до ~113 на 100 000 человеко-лет [7]. В недавно опубликованной работе, представившей систематический обзор и сетевой метаанализ, оценивался риск АПБ на фоне приема БФ в 15 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и наблюдательных исследованиях (n=4 564 185 человек), было показано, что в РКИ с продолжительностью лечения от 24 до 36 мес. повышение риска АПБ было незначительным (ОР=1,33; 95% ДИ 0,21–7,66), но при длительности терапии БФ от 3 до 10 лет риск увеличивался. Однако авторы подчеркнули, что нежелательные события возникали редко, и абсолютные различия между принимавшими и не принимавшими БФ были статистически незначимыми [4].

Анализ «риск — польза» приема БФ показал, что через 3 года лечения заболеваемость АПБ составляла 1,74 случая на 10 000 пациенто-лет, в то время как среди принимавших терапию БФ было предотвращено 58,90 переломов бедра на 10 000 человеко-лет [10]. Это позволило констатировать, что риск возникновения АПБ на фоне терапии БФ низок и не сопоставим с теми преимуществами, которые дают эти препараты в отношении профилактики переломов.

Точный механизм АПБ, связанный с использованием БФ, до сих пор остается неизвестным. Гистологические исследования предполагают, что в основе АПБ лежит процесс, который имитирует стрессовый перелом из-за нарушения процессов ремоделирования кости, снижения активности остеобластов и остеоцитов [9, 11]. Микроскопическая картина АПБ характеризуется накоплением микроповреждений, аберрантной минерализацией кости, изменением структуры коллагена в условиях «сильно подавленного костного обмена» [7]. Одно из исследований, где оценивались данные биопсий проксимального отдела бедренной кости с помощью вибрационной спектроскопии и наноиндентирования, у пациентов, получавших БФ и перенесших АПБ, выявило более высокое содержание минералов и более

Таблица 1. Критерии диагноза АПБ.

Критерии АПБ	Характеристика
Основные	Перелом возникает при минимальной травме (падение с высоты собственного роста или ниже) или происходит спонтанно
	Линия перелома берет начало в кортикальной кости с латеральной стороны и идет поперечно, иногда может проходить в косом направлении, медиально, через всю бедренную кость
	Полный перелом захватывает кортикальную кость с обеих сторон с заострением на медиальной стороне, при неполном переломе затрагивается только кортикальная кость с латеральной стороны
	Перелом не имеет мелких костных отломков или включает минимальное их количество
	На стороне перелома отмечаются локализованные периостальные или эндостальные утолщения латеральной кортикальной кости
Дополнительные	Генерализованное утолщение кортикальной кости диафизов
	Продромальные симптомы в виде ноющей или острой боли в области паха или бедра с одной или двух сторон
	Двусторонний полный или неполный перелом в области диафиза бедренной кости
	Отсроченное заживление перелома

зрелый коллаген в кортикальной ткани по сравнению с теми, кто получал БФ, но имел обычные остеопоротические переломы [12]. Помимо этого, у всех пациентов, получавших БФ, наблюдалась повышенная склонность к образованию микропереломов и уменьшение отклонения распространения трещин на границах остеонов [12]. Увеличение минерализации кортикальной кости на 2,9% у пациентов с АПБ также было отмечено в работе Farlay D. с соавт., в которой сравнивались результаты биопсий подвздошной кости у лиц, длительно получавших БФ, с и без АПБ [13]. Оказалось, что только в группе с АПБ степень минерализации напрямую коррелировала с длительностью лечения БФ. Нарушение БФ нормальных механизмов, посредством которых кости рассеивают энергию и замедляют распространение переломов, вместе с повышенной однородностью минерализации снижают сопротивление механическим нагрузкам, что отчасти объясняет морфологию поперечных переломов, наблюдаемых при АПБ [12].

Были определены факторы, повышающие риск возникновения атипичного перелома. К ним относят азиатскую этническую принадлежность (коэффициент риска (КР) = 4,84; 95% ДИ, 3,57–6,56), определенные антропометрические параметры, включая уменьшение роста (КР (уменьшение на 5 см) = 1,28; 95% ДИ от 1,15 до 1,43) и увеличивающийся вес (отношение рисков (прибавка в 5 кг) = 1,15; 95% ДИ, 1,11–1,19), возраст 65–74 года (отношение рисков для 65–74 лет по сравнению с >85 годами = 2,76; 95% ДИ, 1,62–4,72), использование в течение 1 года или более глюкокортикоидов (отношение рисков по сравнению с отсутствием использования глюкокортикоидов — 2,28; 95% ДИ от 1,52 до 3,43) [10]. Кроме этого, риск АПБ повышен при увеличении варусности бедренно-большеберцового угла и при усилении латерального изгиба бедренной кости, которые негативно влияют на механику нижней конечности и область максимальной растягивающей нагрузки латерального кортикального слоя бедренной кости [14, 15]. По данным отдельных источников, среди факторов риска АПБ указываются активный ревматоидный артрит и дефицит витамина D [7, 15, 16]. Также было отмечено, что риск АПБ может зависеть и от самого препарата. Например, в шведской когорте среди пациентов, применявших алендронат, риск АПБ был значительно выше по сравнению с теми, кто получал ризедронат (ОР=1,9; 95% ДИ, 1,1–3,3) [17]. Пожилой возраст, перенесенные ранее переломы и более низкая минеральная плотность кости являются ключевыми факторами риска переломов бедра и других остеопоротических переломов, но, как оказалось, они существенно не влияют на риск АПБ [9].

Roca-Ayats N. с соавт. одними из первых представили доказательства генетической предрасположенности к АПБ [18]. Полное секвенирование экзона у трех сестер с АПБ, длительно получавших БФ, выявило 37 редких мутаций в 34 генах и среди них новую — замену p.Asp188Tyr в ферменте геранилгеранилпирифосфатсинтазы (GGPPS). Вариант, расположенный в геномной позиции g.235505746G → T на хромосоме 1 (GRCh37/hg19) в GGPS1, влияет на участок внутри фермента, который ингибируется БФ, а этот фермент является ключевым в мевалонатном пути. Вероятно, что

эта мутация ухудшает активность фермента и может увеличивать риск АПБ [18]. Также была обнаружена мутация гена, кодирующего цитохром P-450, члена 1 подсемейства A семейства 1 (CYP1A1), который участвует в метаболизме стероидов, миссенс-изменения в гене, кодирующем фибронектин 1 (FN1), и в генах, кодирующих дефектный в синапсе гомолог 2 Rho GTPase (SYDE2) и нейрональный фактор обмена гуаниновых нуклеотидов (NGEF), которые являются регуляторами малых гуанозинтрифосфатаз [18].

При полногеномном поиске несинонимичных мутаций в областях кодирующих генов у 13 пациентов с АПБ и 286 здоровых или с ОП женщин без АПБ был обнаружен 21 локус, который чаще встречался в группе с АПБ [19]. Во многих случаях было обнаружено накопление двух или более аллельных вариантов, следовательно, это позволяет предположить, что риск АПБ может быть полигенным и возникать в результате суммирования изменений в кодирующих регионах нескольких генов [19].

В систематическом обзоре Zhou W. с соавт. показано, что выявленные мутации у пациентов с АПБ, большинство из которых никогда не получали антирезорбтивных препаратов, в генах COL1A1, COL1A2, ALPL, PHEX, CTSK, LRP5, SERPINF1, IFITM5, CRTAP, PLS3 и OFD1, ассоциированы с семью моногенными заболеваниями костей, включая гипофосфатазию и несовершенный остеогенез, только мутации в генах GGPS1 и ATRAID могут рассматриваться как вероятно связанные с риском АПБ [20]. И несмотря на то, что были проведены генетические исследования в семьях с АПБ и анализ ассоциаций по всему геному или экзону в неродственных случаях, ни один из результатов исследований не был полностью подтвержден.

Риск АПБ может снизиться и вернуться к исходному уровню после прекращения лечения БФ [9, 10]. Частота АПБ снижалась с 4,50 случая на 10 000 человеко-лет среди продолжавших терапию до 1,81 и примерно до 0,50 на 10 000 человеко-лет у тех, кому БФ были отменены через 3–15 месяцев и более 15 месяцев соответственно, что пропорционально снижению риска АПБ на 48% через 3–15 месяцев и на 79% — в последующие годы после прекращения приема БФ [13]. В другом исследовании показано, что риск АПБ снизился на 70% через год после последнего использования БФ [8]. Аналогичные данные получены в отчете когортного исследования в Южной Калифорнии (SOCs), в котором риск возникновения АПБ снизился на 44% в течение первого года после прекращения лечения (ОР 0,56, ДИ 0,38–0,82 по сравнению с женщинами, которые продолжали использовать БФ), а через 4 года после отмены терапии он уменьшился на 78% (ОР 0,22, ДИ 0,08–0,59) [9].

Таким образом, АПБ является редким осложнением терапии БФ, частота которого повышается с увеличением длительности лечения, особенно среди пациентов, получающих БФ более 8 лет (с 2,5 до 130 случаев на 100 000 пациенто-лет). Однако уже через год после отмены данных препаратов риск возникновения этого нежелательного события значительно снижается более чем на 50%, что является обоснованием необходимости рекомендовать перерывы в лечении при использовании БФ у больных с высоким риском переломов, нуждающихся в длительной терапии ОП.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТИ

Остеонекроз челюсти (ОНЧ) — еще одно нежелательное явление, ассоциированное с длительным использованием БФ, которое обычно возникает после инвазивных стоматологических процедур и при использовании более высоких доз БФ, которые применяются для лечения метастазов в кости и миеломной болезни [21]. Клинически ОНЧ характеризуется появлением дефекта слизистой оболочки полости рта с обнажением некротизированной костной ткани, которое может проявляться припухлостью, болью, изъязвлениями, нагноением окружающих мягких тканей, потерей зубов.

В 2007 г. Американская ассоциация челюстно-лицевых хирургов (AAOMS) впервые представила определение связанного с БФ ОНЧ [22], которое в 2014 г. было изменено на термин «медикаментозный остеонекроз челюсти» (МОНЧ), поскольку было обнаружено, что ОНЧ также связан с использованием других антирезорбтивных средств (деносумаб) и ингибиторов ангиогенеза (бевацизумаб) [23]. Согласно последнему документу с изложением клинической позиции AAOMS, определение МОНЧ должно одновременно включать все перечисленные далее характеристики, а именно: предшествующий или существующий прием антирезорбтивной терапии отдельно или в сочетании с иммуномодуляторами или ингибиторами ангиогенеза, обнажение кости более 8 недель с формированием внутриротового или экстраорального свища в челюстно-лицевой области и отсутствие в анамнезе лучевой терапии или метастатических заболеваний челюсти [24].

МОНЧ чаще локализуется на нижней челюсти, но может быть обнаружен на обеих челюстных костях. Он может возникнуть спонтанно, но в большинстве случаев развивается в результате сочетания локальной травмы десны или кости, обусловленных, например, экстракцией зуба или хирургическим вмешательством, на фоне воспалительных заболеваний в ротовой полости и сосудистых нарушений с длительным применением БФ [25, 26].

Предполагается, что существуют несколько механизмов развития МОНЧ, но какой из них в наибольшей степени способствует его возникновению, является предметом дискуссии. По-видимому, риск МОНЧ при использовании БФ увеличивается при сочетании нескольких провоцирующих факторов. В качестве факторов риска МОНЧ рассматриваются возраст, пол, курение, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, анемия, гипертиреоз, гипотиреоз, ревматоидный артрит, пародонтит) и прием лекарственных препаратов, таких как глюкокортикоиды и антиангиогенные средства (бевацизумаб и сунитиниб) [24].

Альвеолярная кость, в которой преимущественно возникает МОНЧ, имеет более высокую скорость ремоделирования по сравнению с другими участками скелета и подвергается постоянным травматическим воздействиям при жевании, поэтому воздействие БФ, основным механизмом действия которых является подавление костного обмена, может в большей степени замедлять процессы заживления костей и восстановления микроповреждений в этой области [21]. Помимо воздействия на остеокласты, БФ уменьшают пролиферацию и усиливают апоптоз кератиноцитов полости рта, разрушая ба-

рьер слизистой оболочки и способствуя инвазии бактерий [27]. БФ могут подавлять миграцию эпителиальных клеток полости рта, что является решающим фактором для закрытия лунки зуба после его экстракции [28]. Было высказано предположение, что БФ накапливаются в челюстных костях в концентрациях, токсичных для эпителия полости рта, препятствуя заживлению повреждений мягких тканей, вызванных инвазивными стоматологическими процедурами или даже субклиническими травмами от зубных протезов [29].

Введение антиангиогенных агентов, например, антител, нацеленных на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибиторы тирозинкиназы (TKI), влечет за собой нарушение кровоснабжения, а, как известно, МОНЧ представляет собой аваскулярный некроз, и его возникновение ассоциируется с применением данных лекарственных средств [26]. Глюкокортикоиды, особенно в высоких дозах, применяемых при онкологических заболеваниях, также оказывают антиангиогенное действие. Высокие дозы мощных БФ, особенно золедроновой кислоты, ассоциировались со снижением ангиогенеза и уровней VEGF [30]. Более высокая частота возникновения МОНЧ отмечается при одновременном применении глюкокортикоидов с БФ, что объясняется иммуномодулирующим действием глюкокортикоидов на субпопуляции Т-клеток. Биологические иммуномодуляторы, в том числе фактор некроза опухоли α , анти-CD20 и метотрексат, также увеличивают риск МОНЧ, что объясняется их влиянием на функцию иммунной системы [21].

Варианты нескольких генов, включая цитохром P450 CYP2C8, VEGF, рецептор γ , активирующий пролифератор пероксисом, ароматазу, фарнезилпирофосфатсинтазу, ген РНК-связывающий мотив, одноцепочечного взаимодействующего белка 3 (RBMS3), белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP7), ген члена 4 подсемейства С АТФ-связывающей кассеты (ABCC4) и гены сиртуина 1 (SIRT1), были связаны с увеличением заболеваемости МОНЧ в полногеномных ассоциативных исследованиях и анализах секвенирования всего экзома, проводимых в основном у онкологических больных, получавших БФ [21]. Однако последующие исследования генов-кандидатов не смогли воспроизвести эти результаты, что ставит под сомнение прогностическую роль этих полиморфизмов в риске развития МОНЧ.

Частота МОНЧ зависит от формы и кумулятивной дозы применяемого БФ, а также длительности лечения. Заболеваемость МОНЧ у пациентов с ОП колеблется от 0,01 до 0,06% [31], но в азиатских странах она выше из-за более высокой распространенности заболеваний пародонта. Среди пациентов с ОП, получающих БФ, частота МОНЧ значительно ниже и составляет примерно 1 на 10 000–100 000 пациенто-лет по сравнению с 1–10 на 100 пациентов, получающих схемы лечения с высокими дозами БФ в качестве контроля метастатического поражения костей [32].

Считалось, что риск возникновения МОНЧ при использовании пероральных БФ намного меньше [33], но, как оказалось, по оценке AAOMS, у пациентов с ОП риск МОНЧ при внутривенном введении БФ составляет 0,02% и менее (≤ 2 на 10 000), в то время как при пероральном приеме БФ он менее или равен 0,05% (≤ 5 на 10 000) [24]. В то же время анализ базы данных французского

фармаконадзора за период с 2011 по 2020 гг. показал, что заболеваемость МОНЧ среди пациентов с ОП при использовании золедроновой кислоты составила 9,6, алендроната 5,1 ($p < 0,001$) и ризедроната 2,0 ($p < 0,001$) на 100 000 пациенто-лет, при этом нежелательное явление возникало раньше на терапии золедроновой кислотой, чем на лечении пероральными БФ [34].

В обзорном исследовании при участии более 13 000 человек распространенность МОНЧ у пациентов с ОП, получающих длительную пероральную терапию БФ, в среднем составила 0,1% (10 случаев на 10 000), а среди лиц, принимавших пероральные БФ более 4 лет, она была выше — 0,21% (21 случай на 10 000) [35]. В других исследованиях, где анализировались пациенты с ОП, получавшие ежегодную терапию внутривенным БФ (золедроновая кислота) в течение 3 лет, сообщалось о риске развития МОНЧ в 0,017% (1,7 случая на 10 000 пациентов) [22], который не увеличивался при продолжении лечения до 6 и 9 лет [36].

В последнее время появились сообщения о снижении заболеваемости МОНЧ: число новых случаев МОНЧ было стабильным с 2009 по 2013 гг. и составляло 51,3 случая в год, а в период с 2016 по 2018 гг. оно снизилось до 33,3 случая в год [37]. Вероятно, это происходит из-за предотвращения клинических факторов риска, что является следствием повышения осведомленности клиницистов, а также из-за ограничений проведения стоматологических процедур у пациентов, получающих антирезорбтивные препараты.

Таким образом, МОНЧ — редкое осложнение длительной терапии БФ, которое чаще возникает у онкологических пациентов, получающих более высокие кумулятивные дозы БФ на фоне противоопухолево-

го лечения. Частота МОНЧ у пациентов с ОП, получающих БФ, очень низкая и не превышает 21 случай на 10 000 пациентов. Заболеваемость может увеличиваться у лиц, принимающих терапию БФ более 4-х лет, но убедительных доказательств, подтверждающих данный факт, на сегодняшний день нет. На риск возникновения МОНЧ при приеме БФ значимо влияют локальные факторы (стоматологические процедуры), местные воспалительные заболевания ротовой полости и сопутствующие заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АПБ и МОНЧ являются редкими, но серьезными осложнениями у пациентов с ОП, длительно получающих терапию БФ. Данные литературы свидетельствуют о том, что риск этих нежелательных событий достаточно мал и не сопоставим с риском переломов, которые происходят при ОП без лекарственной поддержки. Учитывая их, преимущественно АПБ, связь с продолжительностью лечения БФ, у пациентов, нуждающихся в длительной терапии, необходимо регулярно оценивать факторы риска МОНЧ и АПБ и своевременно выявлять первые признаки этих осложнений для проведения профилактических и лечебных мероприятий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Compston J. Practical guidance for the use of bisphosphonates in osteoporosis. *Bone*. 2020; 136:115330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115330>
- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. — *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т.24. — №2. — С. 4–47. [Belaya ZE, Belova Kyu, Biryukova EV, Dedov II, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2021;24(2):4-47. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
- Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, et al. Atypical femur fractures: review of epidemiology, relationship to bisphosphonates, prevention, and clinical management. *Endocr Rev*. 2019;40(2):333-368. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00001>
- Ayers C, Kansagara D, Lazur B, et al. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2023 Feb;176(2):182-195. doi: <https://doi.org/10.7326/M22-0684>
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1294-1301. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0952>
- Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. 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):2267-94
- Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):1-23
- Khow KS, Shibu P, Yu SC, Chehade MJ, Visvanathan R. Epidemiology and Postoperative Outcomes of Atypical Femoral Fractures in Older Adults: A Systematic Review. *J Nutr Health Aging*. 2017; 21:83-91. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0652-3>. 2016/12/22
- Dell RM, Adams AL, Greene DF, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res*. 2012 Dec;27(12):2544-50. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1719>
- Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al. Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2020; 383:743-53. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916525>
- Pearce O, Edwards T, Al-Hourani K, Kelly M, Riddick A. Evaluation and management of atypical femoral fractures: an update of current knowledge. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2021;31:825-840. doi: <https://doi.org/10.1007/s00590-021-02896-3>
- Lloyd AA, Gludovatz B, Riedel C, et al. Atypical fracture with long-term bisphosphonate therapy is associated with altered cortical composition and reduced fracture resistance. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(33):8722-7. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1704460114>
- Farlay D, Rizzo S, Ste-Marie LG, Michou L, et al. Duration-Dependent Increase of Human Bone Matrix Mineralization in Long-Term Bisphosphonate Users with Atypical Femur Fracture. *J Bone Miner Res*. 2021 Jun;36(6):1031-1041. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4244>
- Morin SN, Wall M, Belzile EL, et al. Assessment of femur geometrical parameters using EOS™ imaging technology in patients with atypical femur fractures; preliminary results. *Bone*. 2016; 83:184-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.10.016>
- Tsuchie H, Miyakoshi N, Kasukawa Y, et al. Evaluation of the Nature and Etiologies of Risk Factors for Diaphyseal Atypical Femoral Fractures. *Med Princ Pract*. 2021;30(5):430-436. doi: <https://doi.org/10.1159/000517484>. doi: 10.1159/000517484

16. Pearce O, Edwards T, Al-Hourani K, et al. Evaluation and management of atypical femoral fractures: an update of current knowledge. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2021;31:825–840. doi: <https://doi.org/10.1007/s00590-021-02896-3>
17. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaëlsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthop*. 2015;86(1):100–107. doi: <https://doi.org/10.3109/17453674.2015.1004149>
18. Roca-Ayats N, Balcells S, Garcia-Giral N, et al. GGPS1 mutation and atypical femoral fractures with bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1794–5. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1612804>
19. Pérez-Núñez I, Pérez-Castrillón JL, Zarabeitia MT, et al. Exon array analysis reveals genetic heterogeneity in atypical femoral fractures. A pilot study. *Mol Cell Biochem*. 2015;409(1):45–50. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2510-3>
20. Zhou W, van Rooij JGJ, Ebeling PR, et al. The Genetics of Atypical Femur Fractures—a Systematic Review. *Curr Osteoporosis Rep*. 2021 Apr;19(2):123–130. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-021-00658-y>
21. Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, et al. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Apr 19;107(5):1441–1460. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab888>
22. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws AAoO and Maxillofacial S. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Mar;65(3):369–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.11.003>
23. Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Thuerlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol*. 2008 Dec;19(12):2091–2. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn653>
24. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the Jaws—2022 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022 May;80(5):920–943. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
25. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019;27(2):383–394. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4501-x>
26. Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(1):e71–e83. doi: <https://doi.org/10.4317/medoral.23191>
27. Pabst AM, Ziebart T, Koch FP, et al. The influence of bisphosphonates on viability, migration, and apoptosis of human oral keratinocytes—
in vitro study. *Clin Oral Invest*. 2012 Feb;16(1):87–93. doi: <https://doi.org/10.1007/s00784-010-0507-6>
28. Kobayashi Y, Hiraga T, Ueda A, et al. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. *J Bone Miner Metab*. 2010 Mar;28(2):165–75. doi: <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0128-9>
29. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone*. 2007 Sep;41(3):318–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.04.196>
30. Santini D, Vincenzi B, Galluzzo S, et al. Repeated intermittent low-dose therapy with zoledronic acid induces an early, sustained, and long-lasting decrease of peripheral vascular endothelial growth factor levels in cancer patients. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2510-3>. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4482–6. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0551>
31. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, et al.; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. 2017;20(1):8–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.09.005>
32. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1479–1491. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.0707onj>
33. Fuggle NR, Curtis B, Clynes M, et al. The treatment gap: The missed opportunities for osteoporosis therapy. *Bone*. 2021 Mar; 144:115833. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115833>
34. Amigues C, Fresse A, Roux CH, et al. Zoledronate and osteonecrosis of the jaw in osteoporosis: incidence and risk factors. Analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Joint Bone Spine*. 2023 Jun 2;90(6):105599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2023.105599>
35. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Feb;68(2):243–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.03.050>
36. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015; 30:934–944. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2442>
37. Fusco V, Cabras M, Erovigni F, et al. A multicenter observational study on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in advanced cancer and myeloma patients of a cancer network in North-Western Italy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021;26(4):e466–e473. doi: <https://doi.org/10.4317/medoral.24318>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]

Никитинская Оксана Анатольевна, к.м.н. [Oksana A. Nikitinskaya, MD, PhD]; адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, д. 34А [115522, Kashirskoye shosse 34 A, Moscow]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>; eLibrary SPIN: 4372-8931; e-mail: nikitinskayaox@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 29.11.2023. Одобрена к публикации: 15.12.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Никитинская О.А. Осложнения длительной терапии остеопороза бисфосфонатами // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 14–19. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13148>

TO CITE THIS ARTICLE:

Nikitinskaya OA. Long-term consequences of osteoporosis therapy with bisphosphonates. *Osteoporosis and bone diseases*. 2023;26(4):14–19. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13148>