

ЛЕЧЕНИЕ БИСФОСФОНАТАМИ И ПЕРЕЛОМЫ ПОДВЕРТЕЛЬНОЙ ИЛИ ДИАФИЗАРНОЙ ОБЛАСТЕЙ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

D. M. BLACK, M.P. KELLY, H. K. GENANT, L. PALERMO, R. EASTELL, C. BUCCI-RECHTWEG, J. CAULEY, P. C. LEUNG, S. BOONEN, A. SANTORA, A. DE PAPP, D. C. BAUER

The new england journal of medicine. 2010, V.364; 25:



ВВЕДЕНИЕ

В нескольких сообщениях о случаях или о сериях случаев НЯ была описана подгруппа атипичных переломов диафиза бедренной кости, ассоциированных с приёмом бисфосфонатов. Описания сопутствующих атипичных проявлений отличаются, однако характерным является поперечный или косой (менее 30 градусов) перелом с разрушением коркового слоя кости и его диффузным утолщением. В некоторых сообщениях упоминаются следующие клинические особенности: незначительное травмирующее воздействие, продромальная боль или признаки предшествовавшего стрессового перелома, изменения с контралатеральной стороны и сопутствующее лечение определёнными препаратами, включая приём кортикостероидов, антирезорбтивных препаратов (в том числе гормон-заместительная терапия) и ингибиторов протонной помпы. Однако данные сообщения о случаях и сериях случаев не были представлены в рамках проспективного контролируемого исследования; при этом не было проведено систематического исследования факторов риска. В популяционном исследовании подобной связи выявлено не было. В рандомизированных исследованиях такая связь не исследовалась.

МЕТОДЫ

Выполнен вторичный анализ результатов трёх крупных рандомизированных исследований бисфосфонатов: исследование FIT, FractureInterventionTrial (исследование по предотвращению переломов - алендронат), исследование

FLEX, FITLong-TermExtension (продлённая фаза исследования FIT) и исследование HORIZONPFT, HealthOutcome sandReducedIncidencewithZoledronicAcidOnceYearlyPivot alFractureTrial (влияние лечения золедроновой кислотой, назначаемой один раз в год, на здоровье и снижение частоты возникновения переломов, опорное исследование переломов).

Были проанализированы описания и рентгенограммы (при наличии) всех переломов бедренной кости и выявлены те, линия перелома которых находилась ниже малого

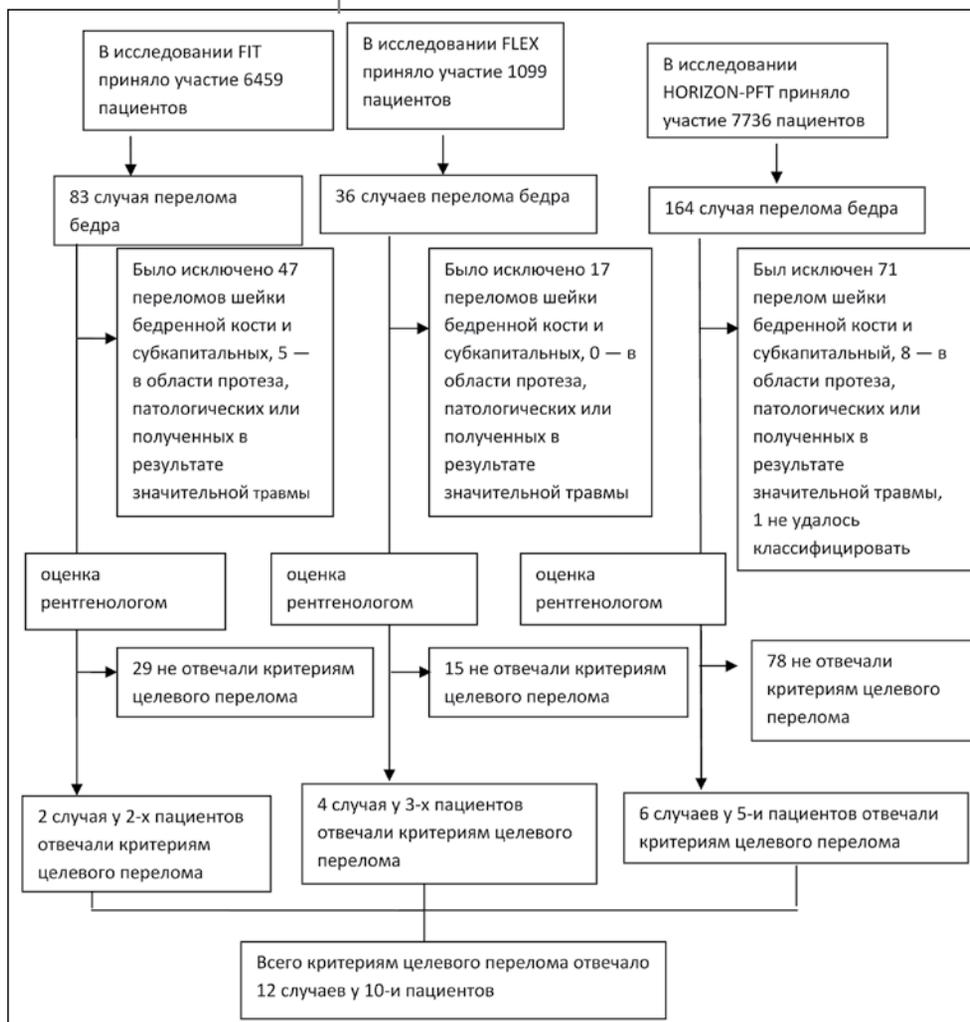


Рис. 1. Процесс анализа переломов проксимального эпифиза бедра и тела бедренной кости, зарегистрированных в ходе трёх клинических исследований. FIT — аббревиатура FractureInterventionTrial (исследование по предотвращению переломов) FLEX, FITLong-TermExtension (продлённая фаза исследования FIT), HORIZONPFT, Health OutcomesandReducedIncidencewithZoledronicAcidOnceYearlyPivot alFractureTrial (влияние лечения золедроновой кислотой, назначаемой один раз в год, на здоровье и снижение частоты возникновения переломов, опорное исследование переломов)

вертела и выше дистального метафиза (подвертельные и диафизарные переломы). Также была произведена оценка атипичных черт. По результатам каждого исследования авторы подсчитали относительный риск возникновения диафизарного и подвертельного перелома бедренной кости, а также перелома проксимального эпифиза бедренной кости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рассмотрены данные о 284 случаях перелома бедренной кости среди 14 195 женщин-участниц указанных клинических исследований. Во всех трёх исследованиях было зарегистрировано 283 случая переломов проксимального эпифиза или тела бедренной кости (рис. 1). Из обзора было исключено 135 случаев субкапитальных переломов и переломов шейки бедренной кости, а также 13 переломов в области крепления протезов, патологических переломов и переломов, вызванных значительным травмирующим воздействием, а также один случай перелома проксимального эпифиза бедренной кости, локализацию которого не удалось установить достоверно. Из оставшихся 134 случаев переломов к подвертельным или диафизарным переломам бедренной кости было отнесено двенадцать переломов, которые возникли у 10 пациенток (в наличии имелись рентгенограммы только одной пациентки). Двенадцать переломов на 51 287 пациенто-лет в трёх исследованиях соответствуют комбинированному показателю распространённости 2,3 на 10 000 пациенто-лет.

Двенадцать переломов, имевших место у 10 пациенток, были классифицированы как подвертельные или диафизарные переломы бедренной кости с комбинированным показателем распространённости 2,3 на 10 000 пациенто-лет. В сравнении с плацебо относительный риск составил 1,03 (95%-й доверительный интервал, ДИ — 0,06–16,46) для алендроната в исследовании FIT, 1,50 (95%-й доверительный интервал, ДИ — 0,25–9,00) для золедроновой кислоты в исследовании HORIZON-PET, и 1,33 (95%-й ДИ, 0,12–14,67) для длительного лечения алендронатом в исследовании FLEX. В то же время увеличение риска не было значительным, а доверительный интервал был широким.

ОБСУЖДЕНИЕ

Низкий риск возникновения переломов диафиза бедренной кости соответствовал результатам, полученным в ходе недавнего изучения данных датского популяционного регистра. Данные этого исследования в целом свидетельствовали о низком риске возникновения переломов, не превышающем риска, сопряжённого с развитием остеопоротической хрупкости костной ткани, которая вызвана фоновым заболеванием. Результаты недавно проведённого в США исследования, основанного на общенациональных данных медицинских отчётов и выписных эпикризов, свидетельствовали о сходных невысоких показателях встречаемости переломов тела бедренной кости, доля которых составляла менее 10% от общего количества переломов бедра. В трёх рассмотренных нами исследованиях риск возникновения подвертельного или диафизарного перелома бедренной кости составлял от одного до шести случаев на 10 000 пациенто-лет даже среди пациенток, принимавших бисфосфонаты на протяжении 10 лет.

В исследованиях, которые здесь проанализированы, а также в некоторых других исследованиях, было показано, что применение бисфосфонатов снижает как риск возникновения перелома позвонков, так и риск возникновения других переломов (включая переломы бедра) у женщин, страдающих остеопорозом. Среди пациенток с остеопорозом в исследованиях FIT25 и HORIZON-PFT20 оценочное количество пациенток, которых было бы необходимо пролечить, чтобы предотвратить перелом, равнялось 90 для перелома бедра, 14 — для перелома позвонка, диагностируемого рентгеноморфометрическим методом, и 35 — для перелома любой другой локализации. Таким образом, по нашей оценке, лечение 1 000 пациенток с остеопорозом в течение 3 лет может предотвратить до 100 переломов: 71 случай перелома позвонков и 29 случаев переломов другой локализации, включая 11 случаев перелома бедра.

На основании результатов нашего исследования мы оцениваем количество подвертельных или диафизарных переломов бедренной кости, которые в течение года могут возникнуть при лечении бисфосфонатами ранее не леченых пациенток с остеопорозом как 2,3 случая на 10 000 пациенто-лет. Этот показатель согласуется с результатами исследования датского регистра и недавнего популяционного исследования. Согласно гипотетическим относительным рискам, повышение количества случаев таких переломов на 1 000 пациенток, которые получают лечение на протяжении 3 лет, составляло бы 0,3 случая при относительном риске 1,5; 0,7 — при относительном риске 2; и 1,4 случая — при относительном риске 3,0. Сравнивая вероятность возникновения перелома с возможностью предотвращения ста переломов, гипотетический риск достаточно мал и был бы ещё более низким, если бы риск ограничивался лишь вероятностью возникновения атипичного перелома.

ВЫВОДЫ

Частота возникновения подвертельных или диафизарных переломов была невысокой даже среди пациенток, которые получали лечение бисфосфонатами в течение 10 лет. Значительного увеличения риска возникновения переломов при лечении бисфосфонатами не отмечалось, однако для того чтобы сделать окончательные выводы, мощность исследования была недостаточной.