

Замедленная консолидация переломов, возможности фармакотерапии.

Торгашин Александр Николаевич

К.м.н., врач травматолог-ортопед
Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова г. Москва

Статистика

Замедленное сращение (консолидация) переломов встречаются в 5-12% случаев.

Формирование ложных суставов, после переломов конечностей, происходит в 2-3% случаев, по отношению к общему числу травматических повреждений костей.



Риск перелома с противоположной стороны

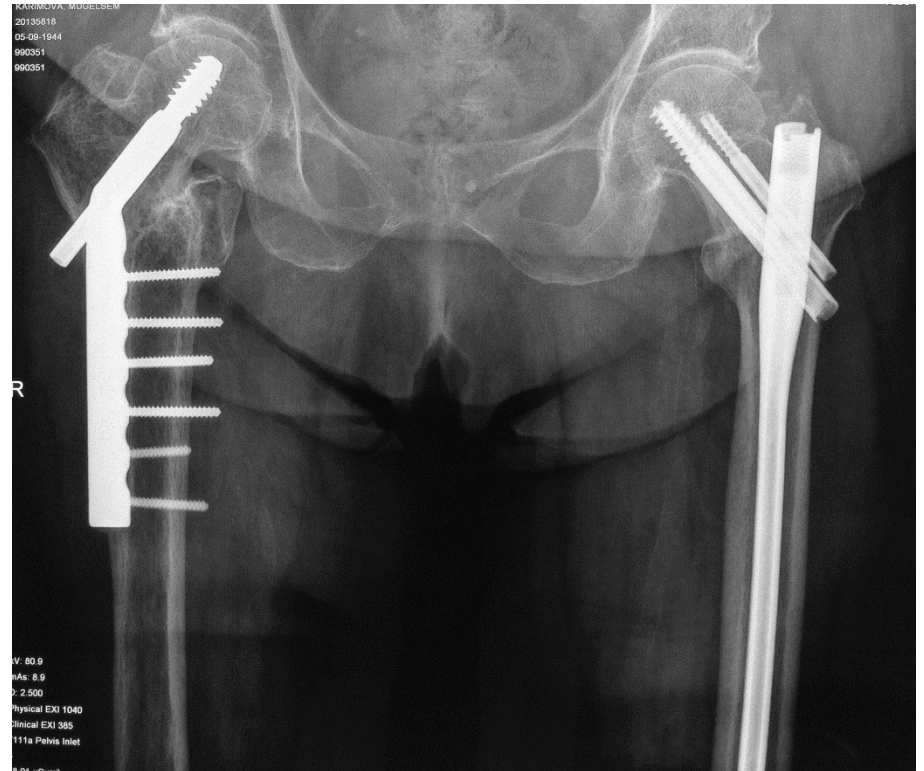
1183 пациента

с переломом шейки бедра

Пациентов с переломом
шейки бедра с
противоположной стороны в
первый год после перелома

4,4%,

Повторный перелом с этой
же стороны получили - **2,4%**

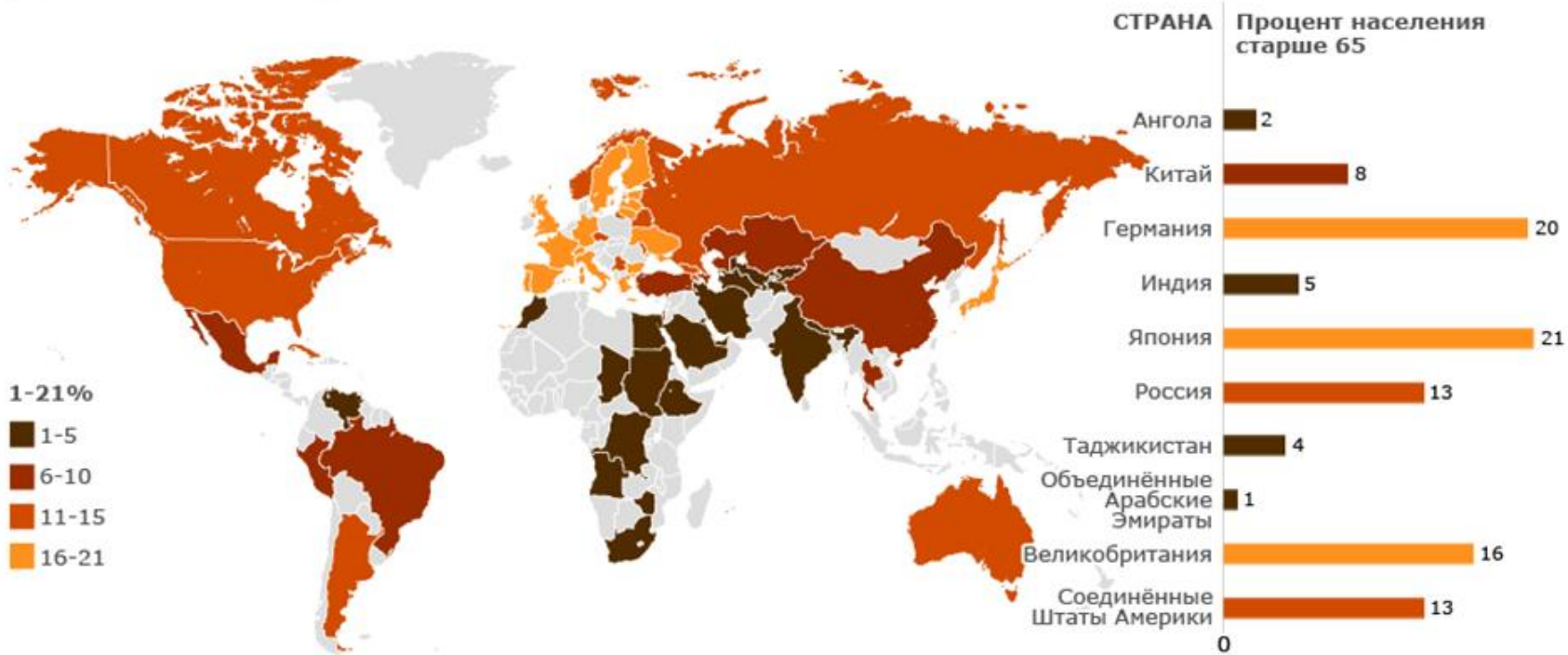


Частота ложных суставов после оперативного
лечения переломов шейки бедра на фоне

остеопороза достигает **30%**

Старение населения планеты

Процент населения старше 65



Источники: Организация экономического сотрудничества и развития, Всемирный банк, Организация объединенных наций, Международный валютный банк, Госстат Израиля, Европейская комиссия

Частота ложных суставов после изолированных переломов в разных возрастных группах

Локализация перелома (кость)	Количество изолированных переломов	Частота ложных суставов (%)	Процент ложных суставов в отдельных возрастных группах			
			До 20 лет	20–39 лет	40–60 лет	Более 60 лет
Ключица	99	14,1	11,1	16,3	14,3	–
Плечевая	251	2,8	–	4,0	2,8	2,1
Лучевая	323	2,8	–	5,9	1,8	1,8
Локтевая	51	11,8	–	11,8	10,0	28,6
Бедренная	281	8,9	5,0	10,9	10,9	6,6
Надколенник	32	6,25	–	18,2	0	0
Большеберцовая	193	0,82	–	0,96	0,5	6,7
Итого по данным локализациям	1230	5,2	2,3	7,0	4,3	5,1
Все локализации	1894	5,17	3,7	6,6	4,3	4,8

Климовицкий В.Г., Черныш В.Ю. Частота замедленной консолидации переломов у пострадавших разных возрастных групп и влияние на нее остеотропной терапии. Журнал «Травма» 3 (том 12) 2011

Частота ложных суставов после изолированных переломов у больных получавших и не получавших остеотропную терапию

Локализация перелома (кость)	Количество изолированных переломов	Частота ложных суставов (%)	Процент ложных суставов в группах пациентов		
			не получавших остеотропную терапию	получавших Остеогенон	получавших препараты кальция
Ключица	99	14,1	17,7	10,2	21,7
Плечевая	251	2,8	3,9	0,61	8,2
Лучевая	323	2,8	–	1,1	6,1
Локтевая	51	11,8	25,0	6,1	20,0
Бедренная	281	8,9	32,1	3,0	19,6
Надколенник	32	6,25	25,0	5,3	–
Большеберцовая	193	0,82	–	–	2,2
Итого по данным локализациям	1230	4,6	10,1	2,3	9,6
Все локализации	1894	5,2	9,0	2,6	8,8



Климовицкий В.Г., Черныш В.Ю. Частота замедленной консолидации переломов у пострадавших разных возрастных групп и влияние на нее остеотропной терапии. Журнал «Травма» 3 (том 12) 2011

Факторы влияющие на сращение перелома

- Женщины в постменопаузальном возрасте
- Мужчины > 60-65 лет
- Низкая физическая активность
- Перелом лучевой кости в анамнезе
- Наличие сопутствующих заболеваний (ревматоидный артрит, сахарный диабет и др.)
- Злоупотребление алкоголя
- Наследственная предрасположенность
- Недостаточность кальция и витамина Д

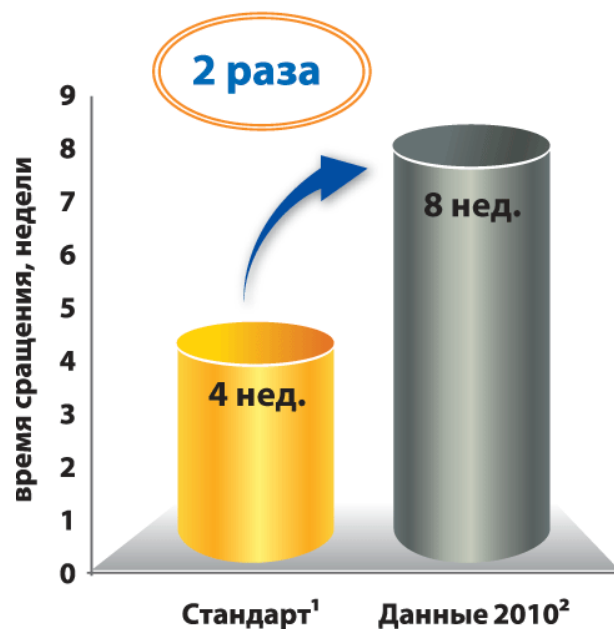
▶ Замедленная консолидация

▶ Ложный сустав

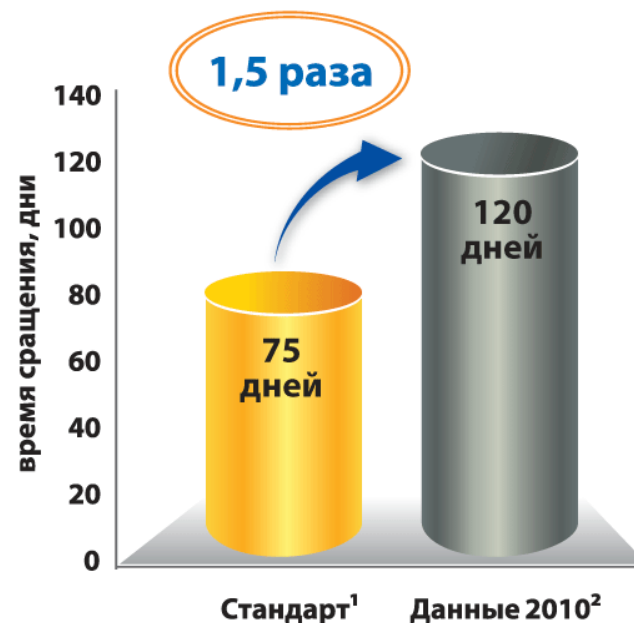
Остеопороз – один из главных факторов осложняющих консолидацию

Средние сроки сращения переломов за последние годы значительно увеличились

Средние сроки сращения переломов



Предплечье



Лодыжки

По данным ЦИТО за последние годы средние сроки сращения переломов в популяции увеличились в 1,5 – 2 раза

1. Стандарты по А. В. Каплану
2. Данные амбулатории ЦИТО за 2010 год

Когда нужно вмешиваться?

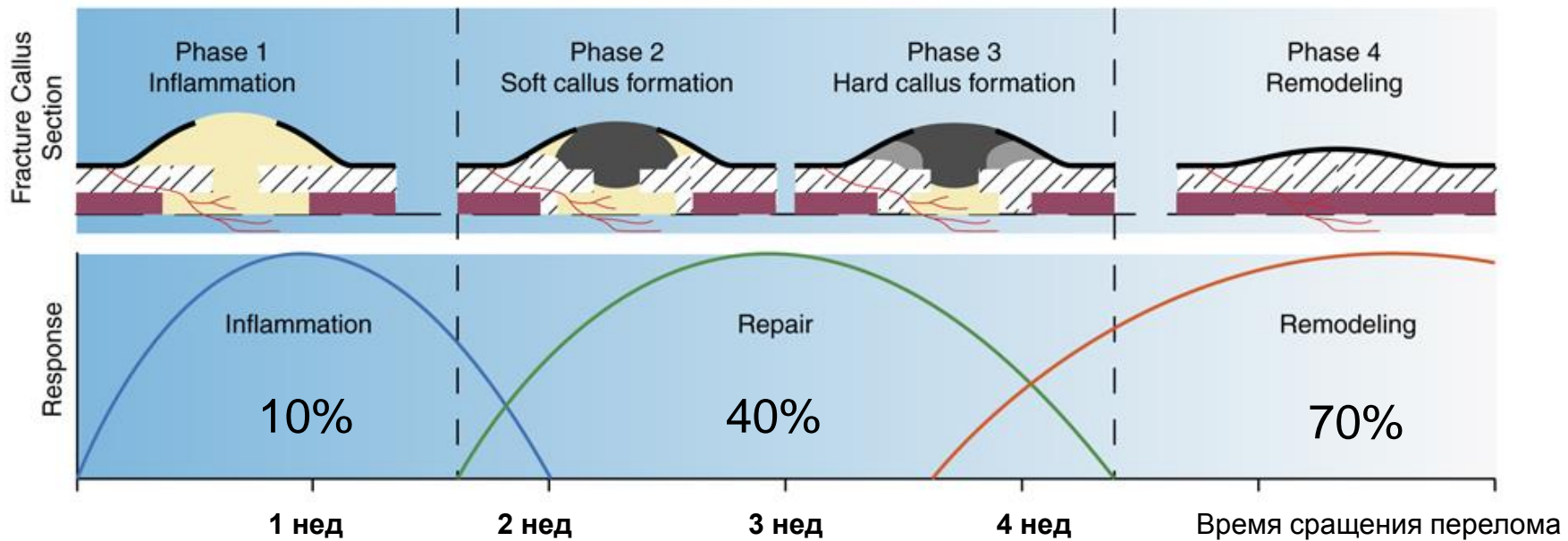


Когда нужно вмешиваться?

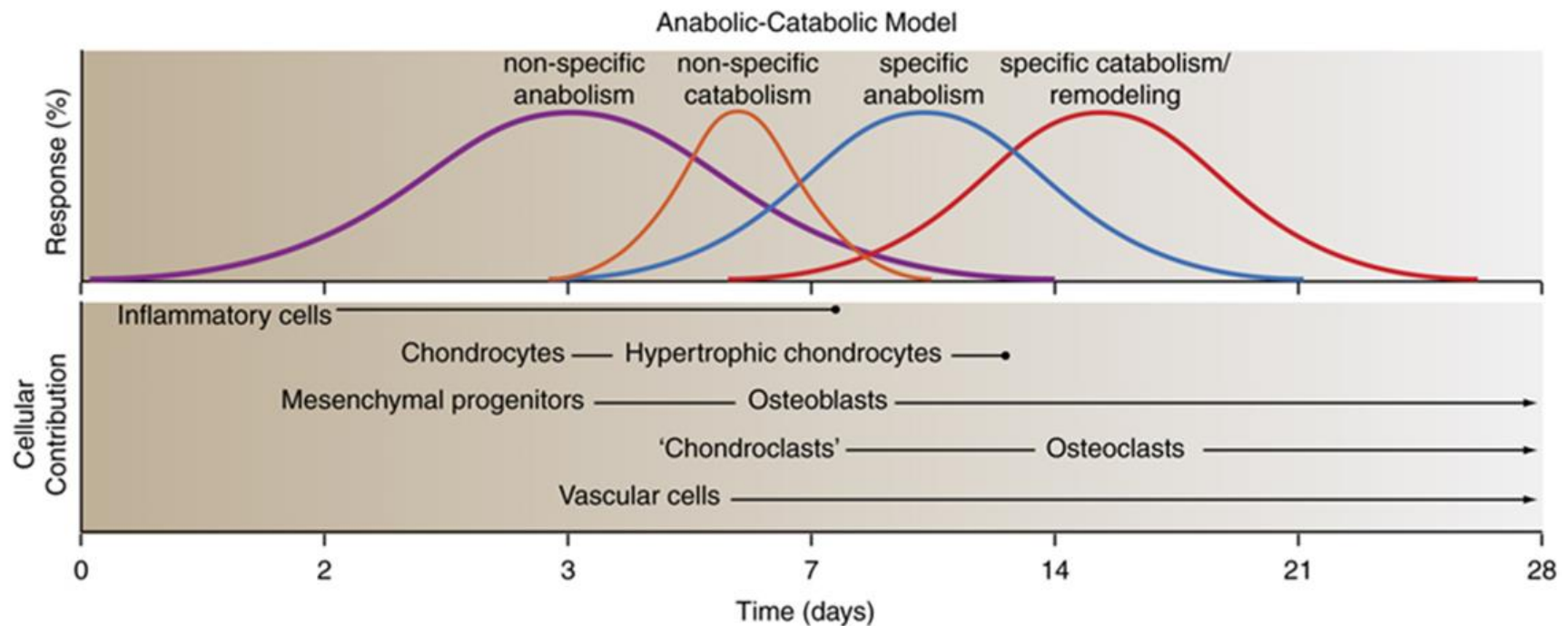
- Предполагаем замедление консолидации
- Все группы риска
- Отмечено увеличение срока образования костной мозоли в полтора раза



Особенности репарации костной ткани после перелома



Клеточный уровень образования костной мозоли (Анаболическая/катаболическая модель образования костной мозоли)



U. Tarantino

Pharmacological agents and bone healing Irene Cerocchi

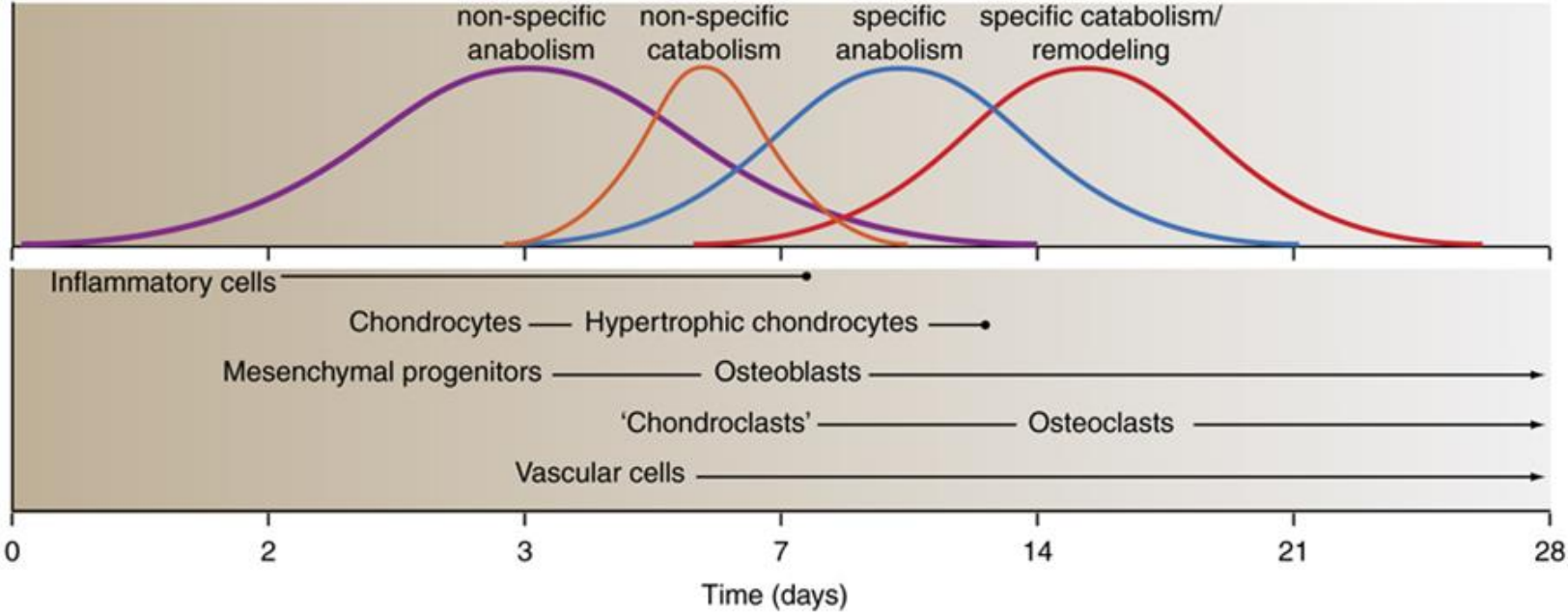
Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2009; 6(2): 144-148

Pivonka P. et al. Role of mathematical modeling in bone fracture healing *BoneKEy Reports* (2012)

Базовая терапия



Anabolic-Catabolic Model



Базовая терапия: препараты кальция и вит Д



✓ повышает всасывание
кальция в кишечнике

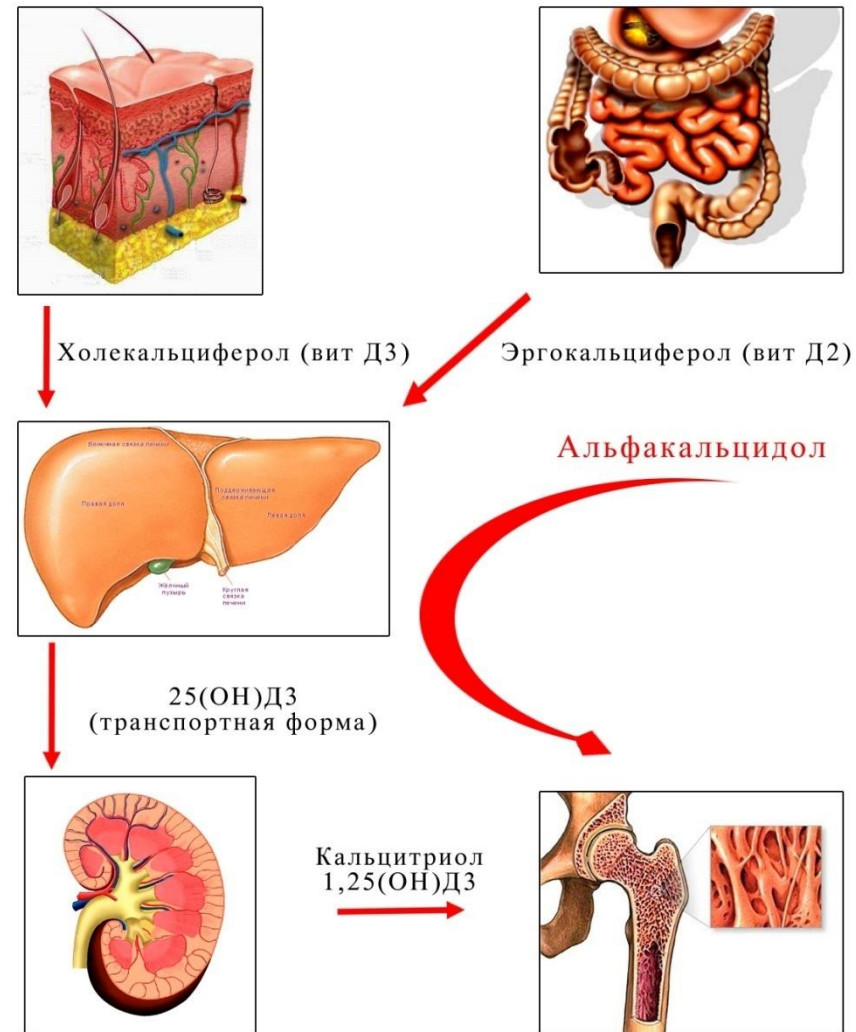
✓ усиливает синтез,
созревание и активацию
костных клеток

✓ участвует в
формировании матрикса
кости

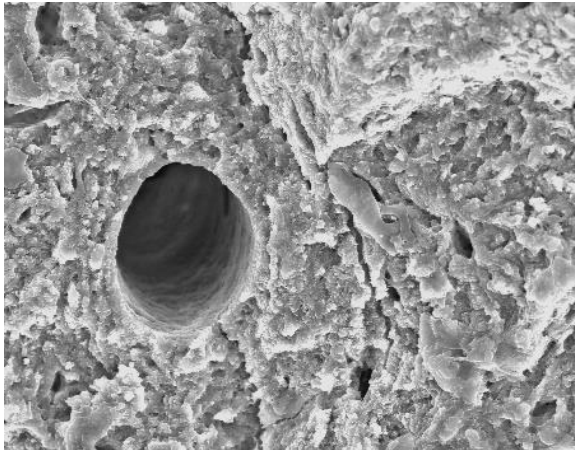
Дефицит вит Д и остеомаляция

Активный метаболит витамина Д (альфакальцидол)

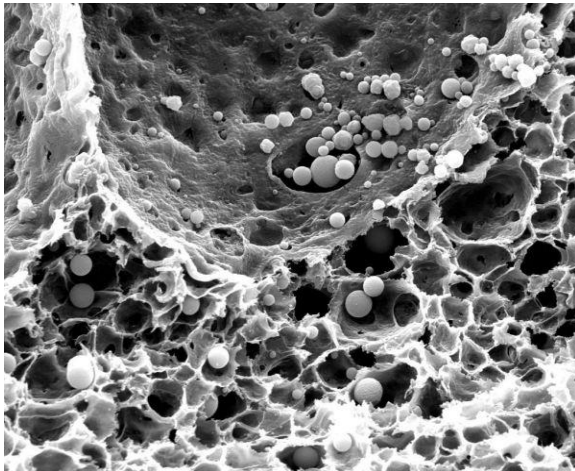
- Редко отмечается передозировка альфакальцидола, так как нет эффекта накопления
- Синтез 1.25 (ОН) Д3 может прерываться на любом этапе, в связи с чем, назначение активных метаболитов обходит данный путь
- Так же альфакальцидол может назначаться при **заболеваниях почек** (почечная остеодистрофия)



Са и Р являются основными структурными минеральными компонентами кости

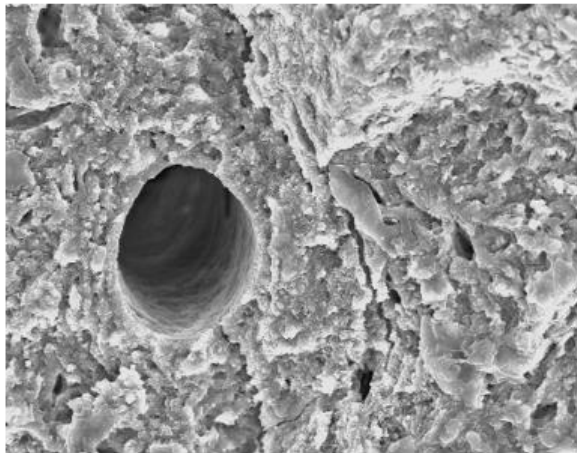


99% кальция локализовано в костях, где вместе с фосфатом он образует кристаллы гидроксиапатита, составляющие неорганический структурный компонент скелета.

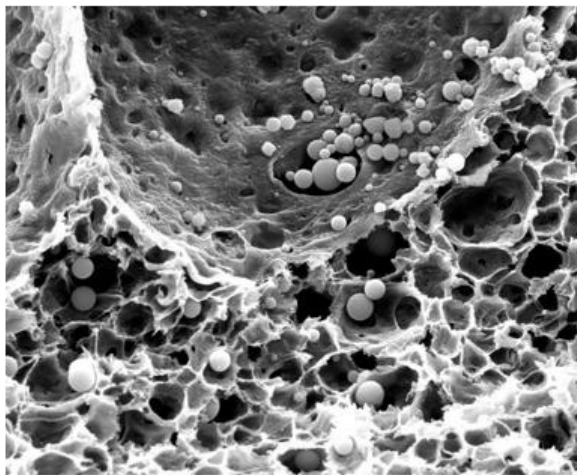


**Суточная потребность
взрослого человека
1000-1500 мг.**

Са и Р являются основными структурными минеральными компонентами кости



99% кальция локализовано в костях, где вместе с фосфатом он образует кристаллы гидроксиапатита, составляющие неорганический структурный компонент скелета.



**Суточная потребность
взрослого человека
1000-1500 мг.**

Осторожно: Диспепсия

Оссеин-гидроксиапатитный комплекс

- ✓ Органический компонент
- ✓ Неорганический компонент

Остеогенон - более сложный препарат, чем соли кальция

Гидроксиапатит = Ca + P

Медленное высвобождение кальция в ЖКТ

Небольшое количество кальция контактирует с эпителием ЖКТ

Медленная и более полная абсорбция на протяжении всего ЖКТ

Оссеин-гидроксиапатитный комплекс

Оссеин		Гидроксиапатит	
Коллаген	216 мг	Кальций	178 мг
Неколлагеновые пептиды, в том числе:	75 мг	Фосфор	82 мг
• Трансформирующий фактор роста β	21 нг		
• Инсулиноподобный фактор роста I и II	252 нг		
• Остеокальцин	5,8 мкг		

Влияние
на стадии
репарации



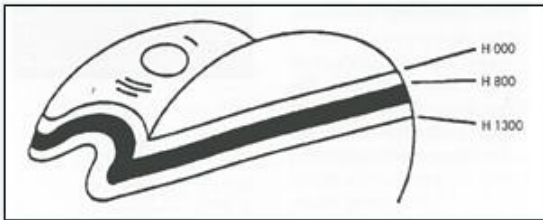
- Пролиферация и стимулирование фибробластов, хондроцитов и остеобластов
- Создание ретикулофибринозного матрикса



- Оссификация и минерализация
- Образование костной мозоли

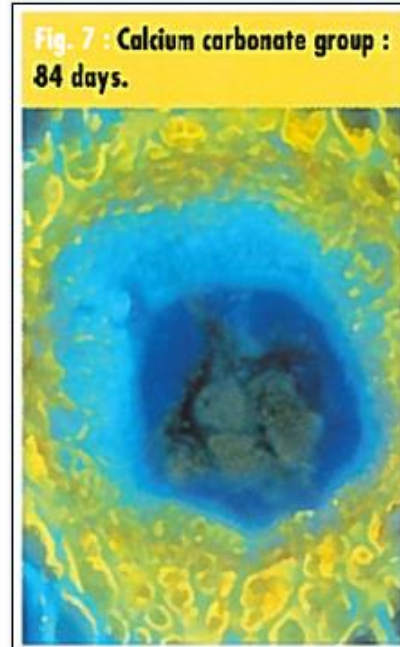
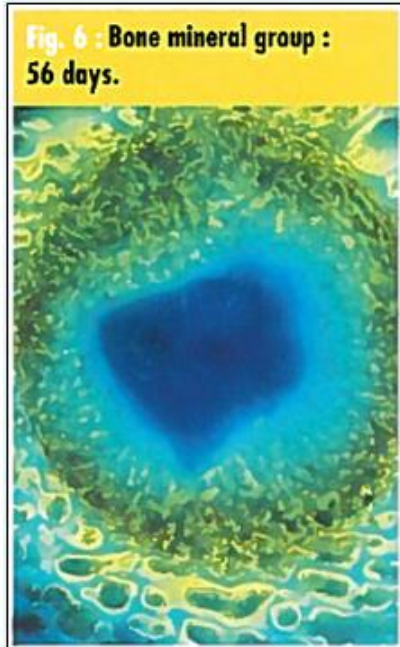
Остеогенон, благодаря оссеин-гидроксиапатитному комплексу, влияет на все стадии сращения перелома

Остеогенон



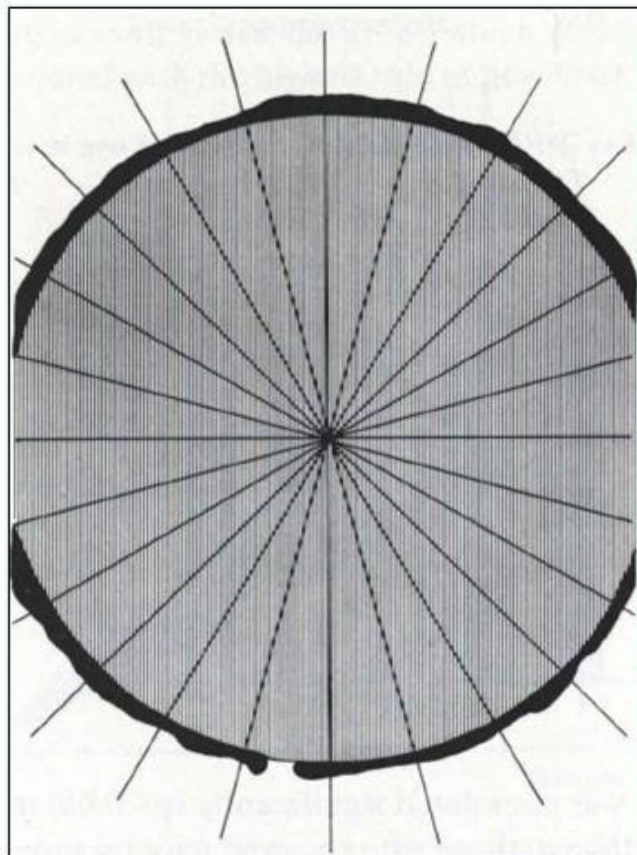
Treatment group	after 35 days	after 56 days	after 84 days
Control	17.8 ± 3.6	22.0 ± 8.5	16.2 ± 2.8
O.H.C.	24.3 ± 4.8	31.8 ± 1.1	34.3 ± 2.4
Bone mineral	24.4 ± 4.2	28.2 ± 4.1	25.0 ± 12.8
Calcium carbonate	20.0 ± 7.1	25.5 ± 6.3	29.0 ± 6.1

Table 1. Overall scores, i.e. sum of all four characteristic scores of both section planes from all of the 5 animals in each sub-group: mean (±S.D.) scores.

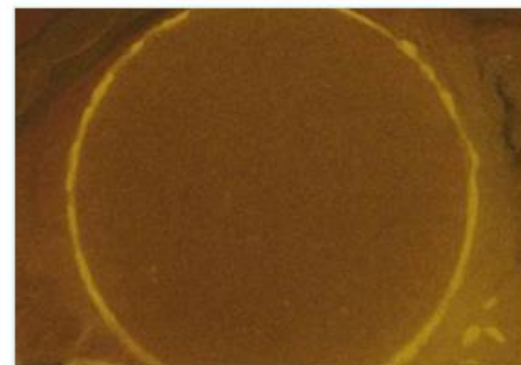


Annefeld M., Caviezel R. The influence of ossein-hydroxyapatite compound ('Ossopan') on the healing of a bone defect. *Curr Med Res Opin.* 1986;10(4):241-50.

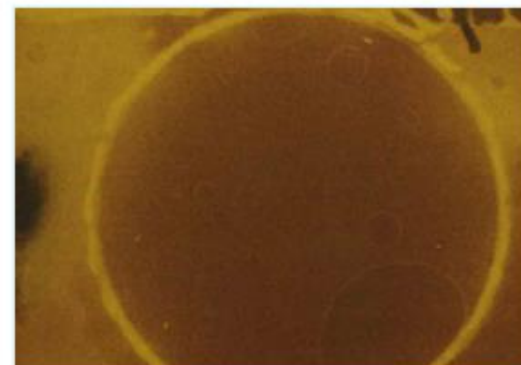
Образование новой костной ткани вокруг металлического имплантата



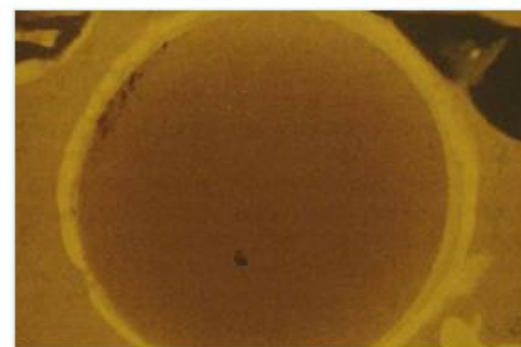
Группа контроля



Группа 4
(50 мг
гидроксиапатита
в день)



Группа 2
(Остеогенон
100 мг в день)



Сравнение эффективности остеогенона с карбонатом кальция

Мета-анализ.

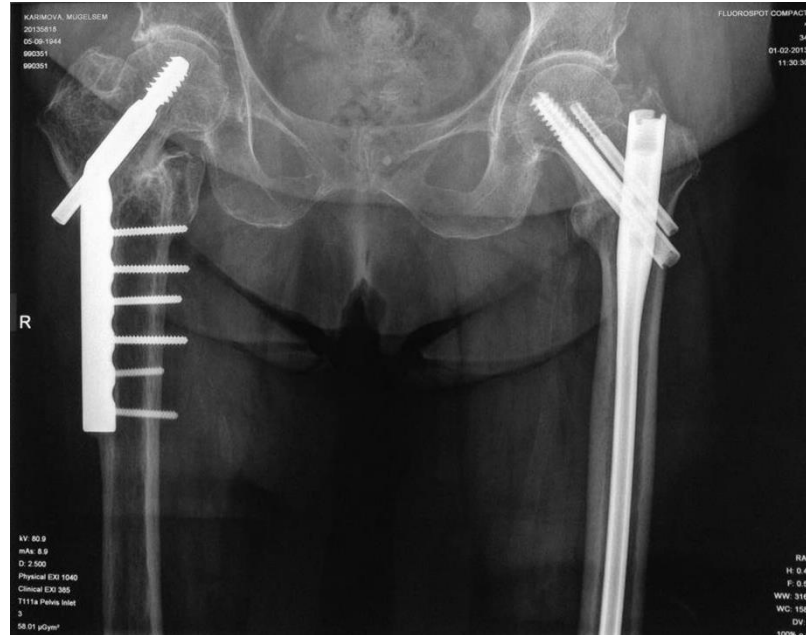
Из 18 контролируемых исследований были выделены 6 в которых были однородные критерии включения и исключения. Процентное изменение МПК превышало в группе применения Осеин-гидроксиапатитного комплекса. Эти результаты были подтверждены при анализе чувствительности.

ВЫВОДЫ :

Остеогенон является значительно более эффективным в предотвращении потери костной массы , чем карбонат кальция

Влияние Остеогенона на сроки консолидации переломов

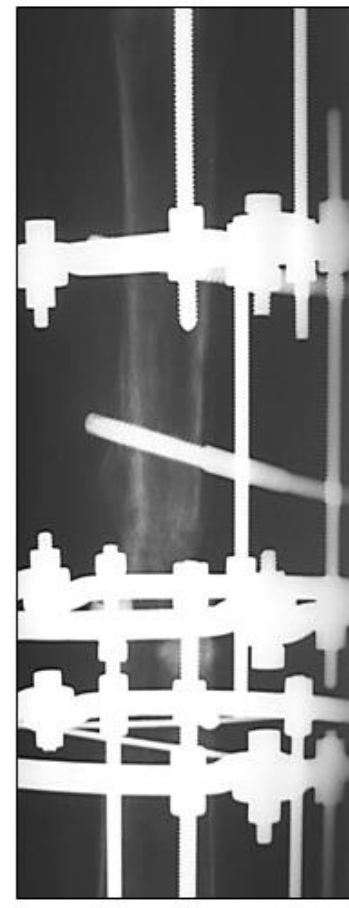
Препарат получали 20
пациентов (10 пациентов с
переломами 1-ой кости, 10
пациентов - с политравмой)
Средний возраст 42 года
Всем выполнен остеосинтез



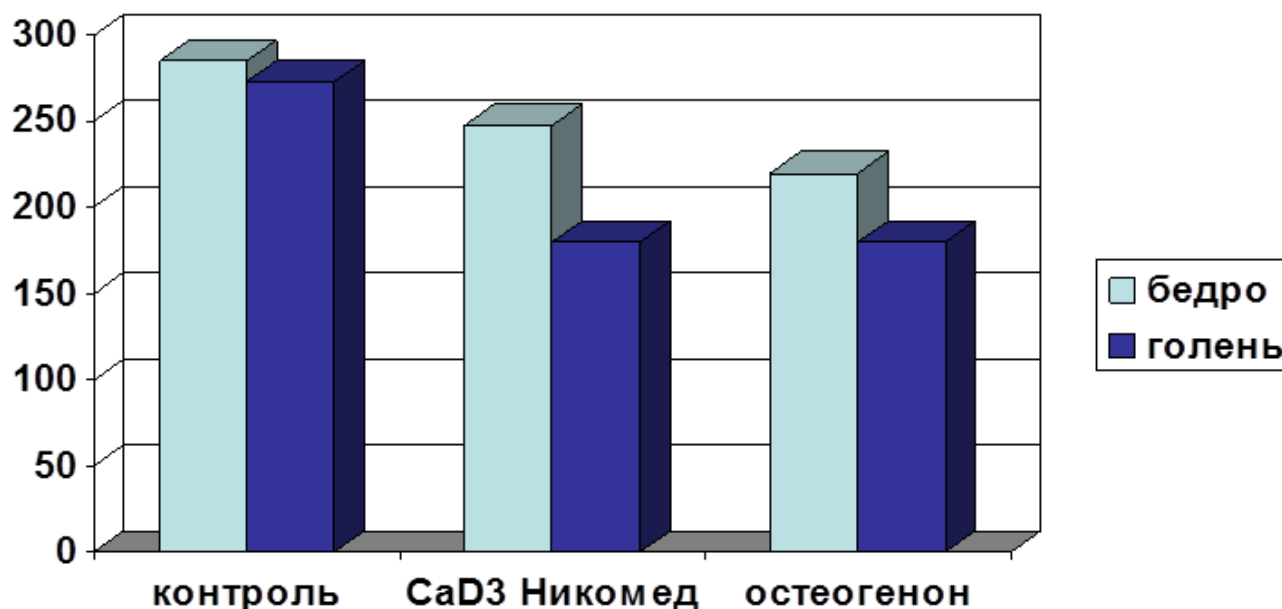
Ускорение образования костной мозоли
При политравме на 2-3 недели

Регионарный остеопороз при псевдоартрозах

42 пациента с ложными суставами бедренной и большеберцовой костей



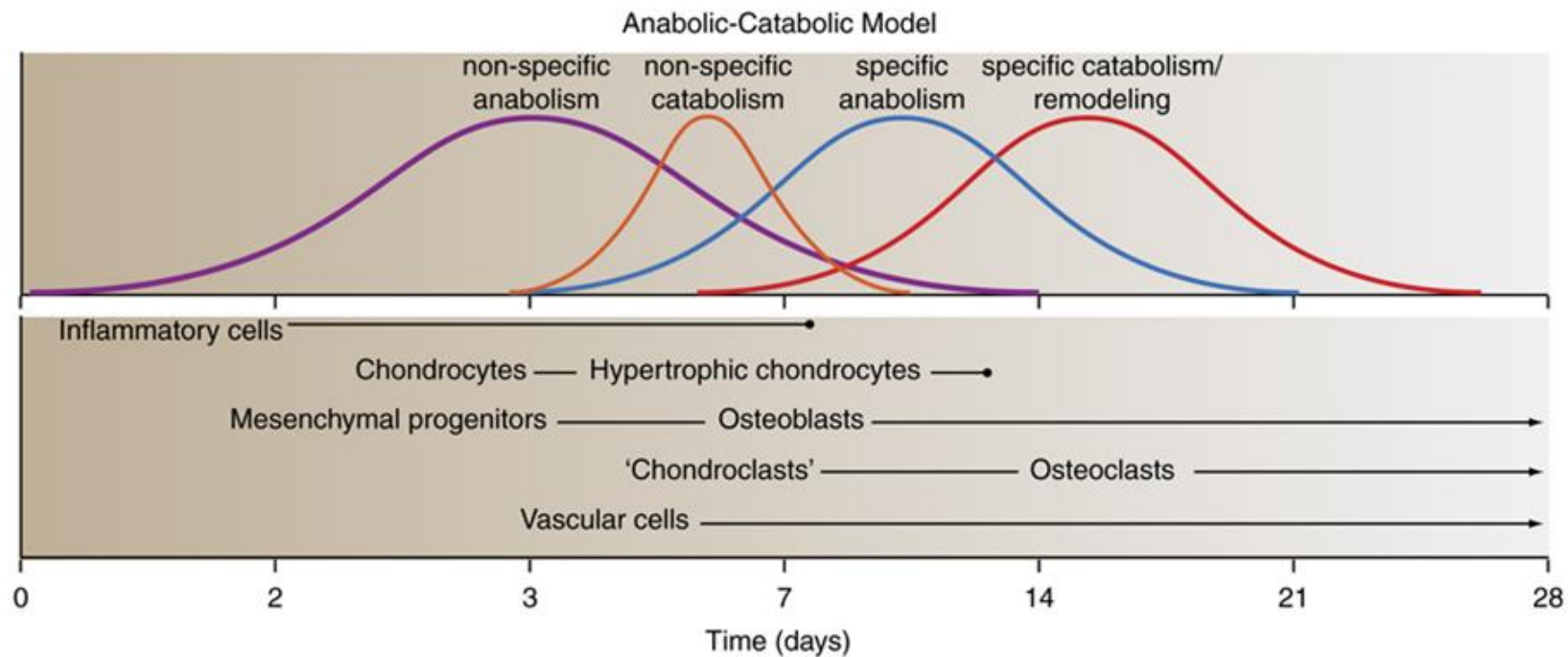
Сроки сращения ложных суставов при применении различных препаратов



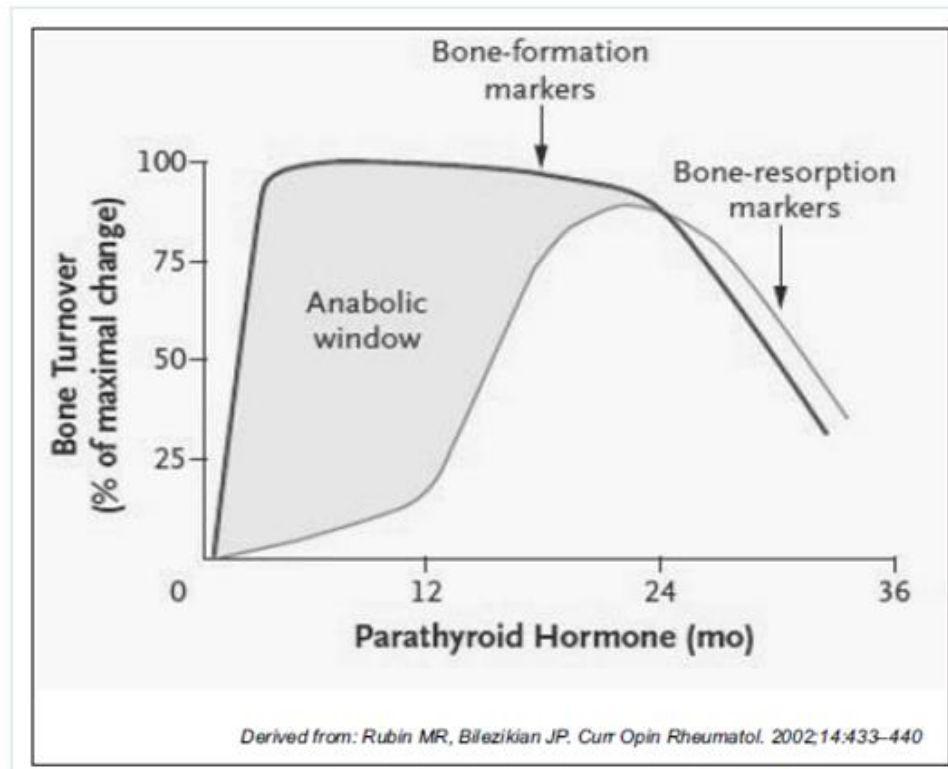
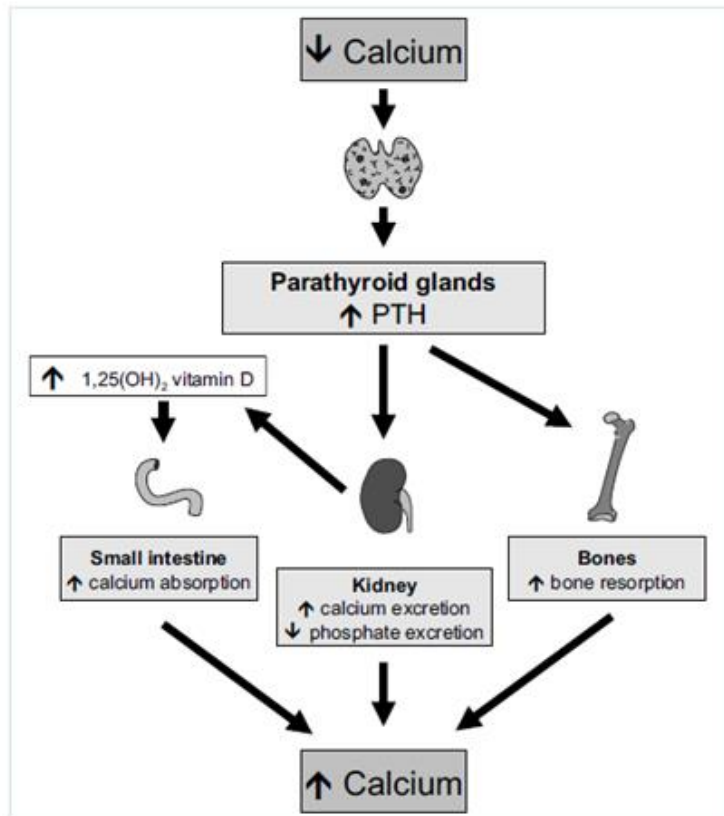
Так, **сроки сращения** отломков у пациентов с ложными суставами **костей голени**, принимавших остеогенон либо СаД3 Никомед, **были на 28,6-31,8% короче**, чем у пациентов, лечившихся только методом чрескостного остеосинтеза.

У пациентов с ложными суставами бедра также было отмечено сокращение сроков консолидации при применении СаД3 Никомеда – на 15,3%, а остеогенона – на 34,3% в сравнении с пациентами контрольной группы.

Анаболическая терапия



Паратгормон (Терипаратид, Форстео). Механизм действия

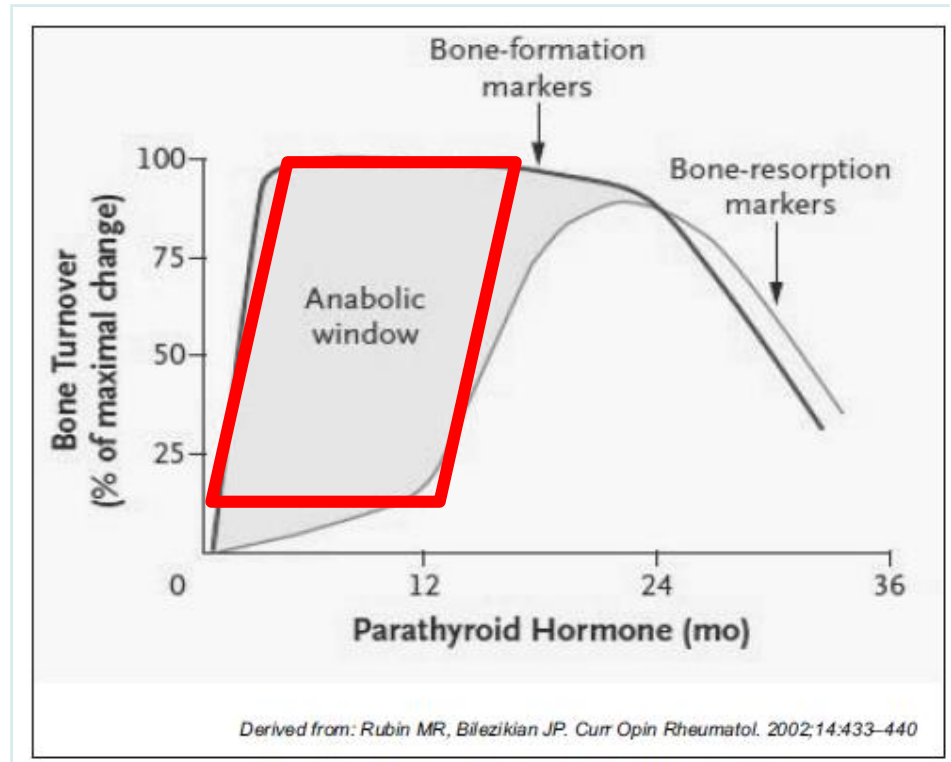
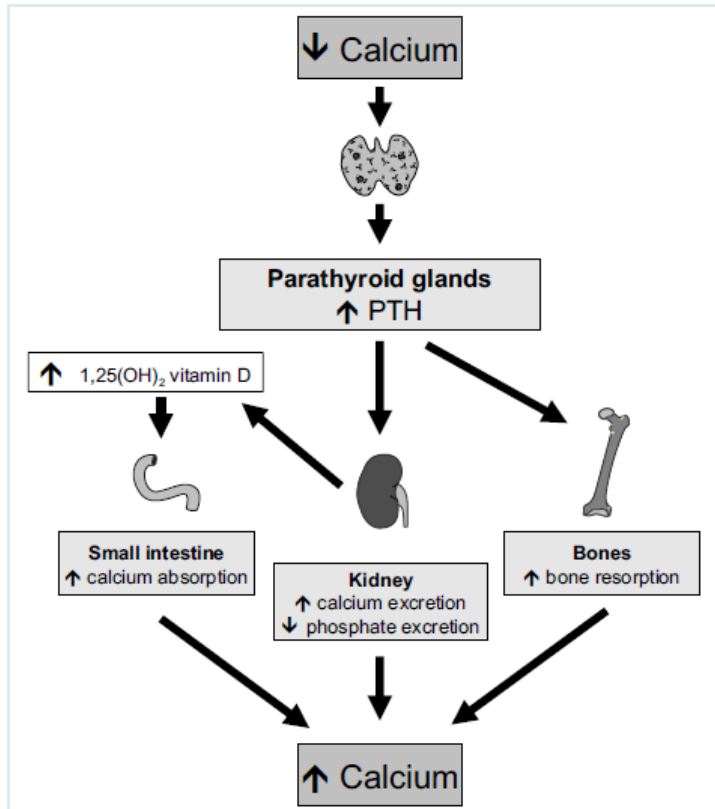


Fabio Vescini

PTH 1-84: bone rebuilding as a target for the therapy of severe osteoporosis.

Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2012; 9(1): 31-36

Паратгормон (Терипаратид, Форстео). Механизм действия



Fabio Vescini

PTH 1-84: bone rebuilding as a target for the therapy of severe osteoporosis.

Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2012; 9(1): 31-36

Применение Терипаратида (Форстео) в клинической практике при лечении переломов

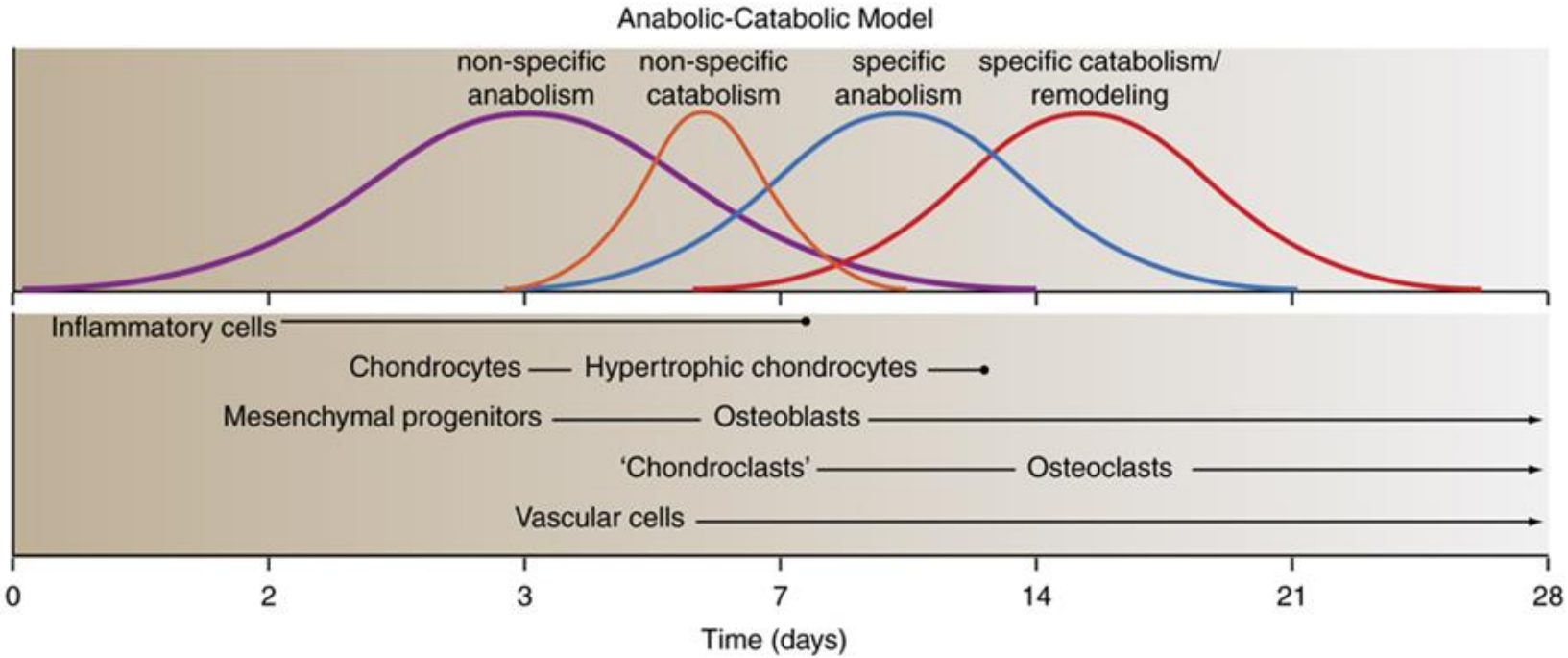
Разрешен FDA в США с 2002 г

**Проспективное ,
рандомизированное, двойное
слепое исследование.**

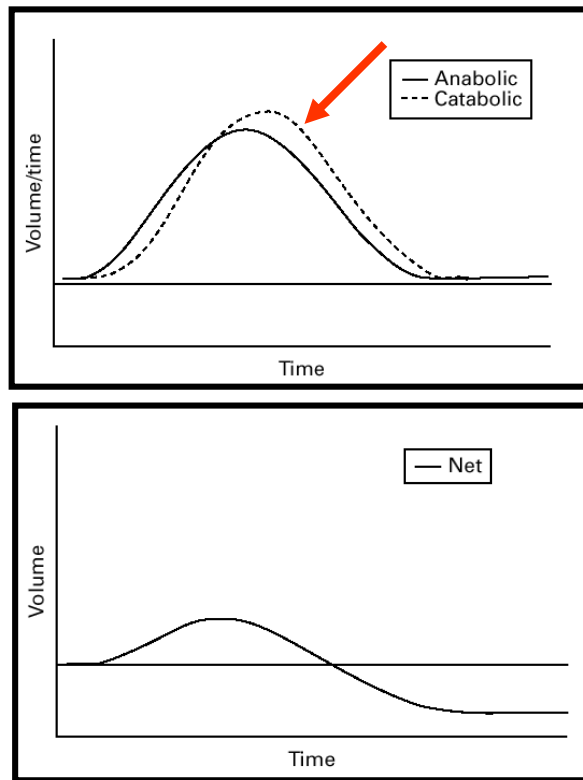
**Включено 102 женщины с
переломом дистального
метаэпифиза лучевой кости.
Время сращения было короче в группе с
применением
терипаратида в дозе 20 мкг в день, в
сравнение с группой плацебо ($p = 0,006$) .**



Антирезорбтивная терапия

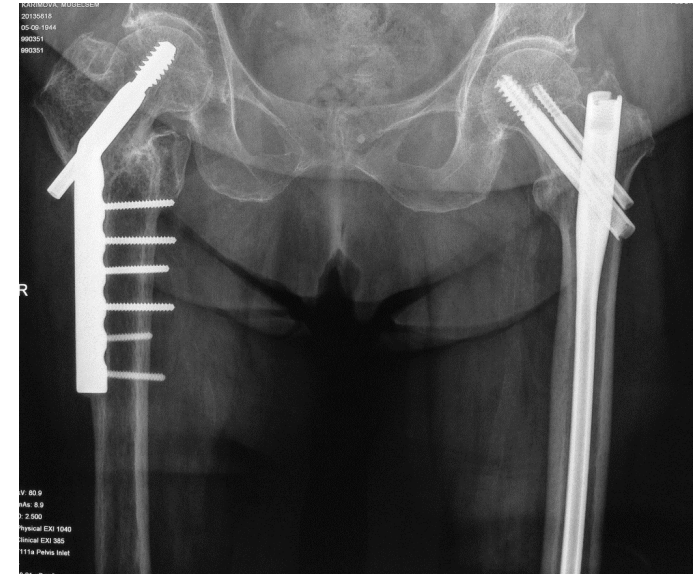
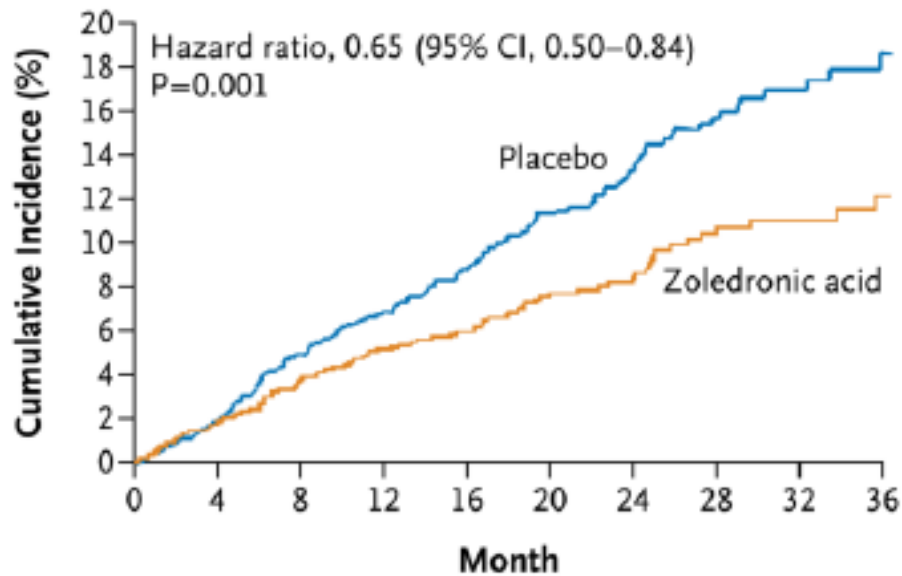


Ремоделирование костной ткани на фоне повышенной костной резорбции



- **Деоксипиридинолин мочи (ДПИД)** – маркер костной резорбции, продукт деградации стабилизирующих перекрестных связей между двумя молекулами коллагена

Золедроновая кислота снижает летальность и риск перелома с противоположной стороны



Внутривенное введение в течение 3х месяцев после хирургического лечения снижает риск повторного перелома на 35% и смертность на 28%

Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. N Engl J Med. 2007;357:nihp40967.

Терапия бисфосфонатами часто вызывает транзиторную гипокальцемию и гипофосфатемию

Частота изменений уровня кальция и фосфора на фоне терапии бисфосфонатами



Остеогенон, благодаря уникальному составу и фармакокинетике предотвращает развитие гипокальцемии и гипофосфатемии при терапии бисфосфонатами

Однократное введение золедроновой кислоты не сокращало срок сращения при остеотомии, но увеличивало плотность костной мозоли



	Zoledronate group (n = 25)	Control group (n = 21)
Men/women	19/6	17/4
Mean age in years (SD)	48 (7)	50 (5)
Mean pre-HKA in degrees (SD)	173 (6)	173 (5)
Mean BMI (SD)	28 (3)	26 (3)
Smoker	4	7
Unsmoked tobacco user	4	6

HKA: hip-knee-ankle angle (< 180° = varus).

Week	Zoledronate group (n = 25)	Control group (n = 21)	Total (n = 46)
10	17	18	35
12	24	20	44
14	24	21	45
16	25	21	46



A.K. Harding

A single bisphosphonate infusion does not accelerate fracture healing in high tibial osteotomies A randomized study of 46 patients

Acta Orthopaedica 2011; 82 (4): 465–470

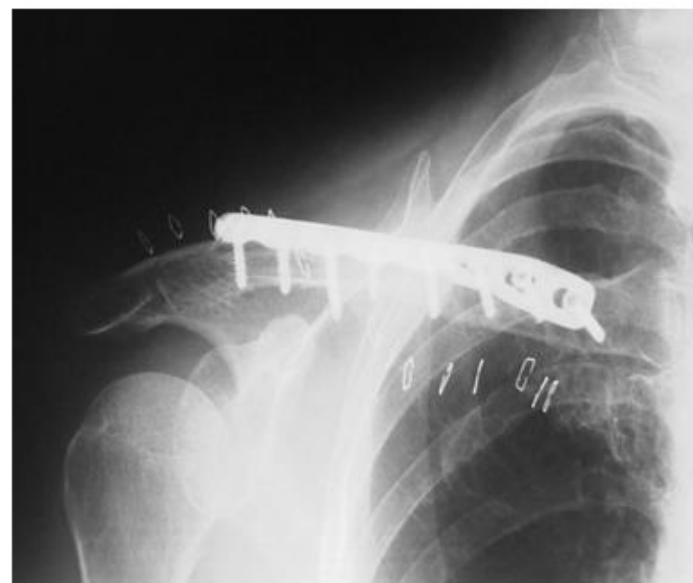
Деносумаб (Пролиа) и заживление переломов



Антитело к RANKL. Блокируя RANKL препарат снижает функцию остеокластов, оказывая антирезорбтивный эффект.

D. Delos, X. Yang, B.F. Ricciardi, E.R. Myers, M.P.G. Bostrom, and N. Pleshko Camacho*
The Effects of RANKL Inhibition on Fracture Healing and Bone
Strength in a Mouse Model of Osteogenesis Imperfecta
Research Division, Hospital for Special Surgery, New York, NY
J Orthop Res. 2008 February ; 26(2): 153–164.

Больная С. 59 л. Диагноз: Ложный сустав правой ключицы, состояние после операции остеосинтеза пластиной. Перелом металлоконструкции. Системный остеопороз.



Выполнено: операция
реостеосинтеза пластиной

Больная С. 59 л. Диагноз: Ложный сустав правой ключицы, состояние после операции остеосинтеза пластиной. Перелом металлоконструкции. Системный остеопороз

Кровь:

Са 2,56 (2,15-2,55)

Р 1.03 (0.9-1.3)

Са ++ 1.32 (1,0-1,3)

ЩФ 143 (<240)

Паратгормон 15,6 (1,45-10,41)

Моча:

Са 10,4 (2,5-7,5)

ДШИД 14,1 (3,0-7,4)

Диагноз:

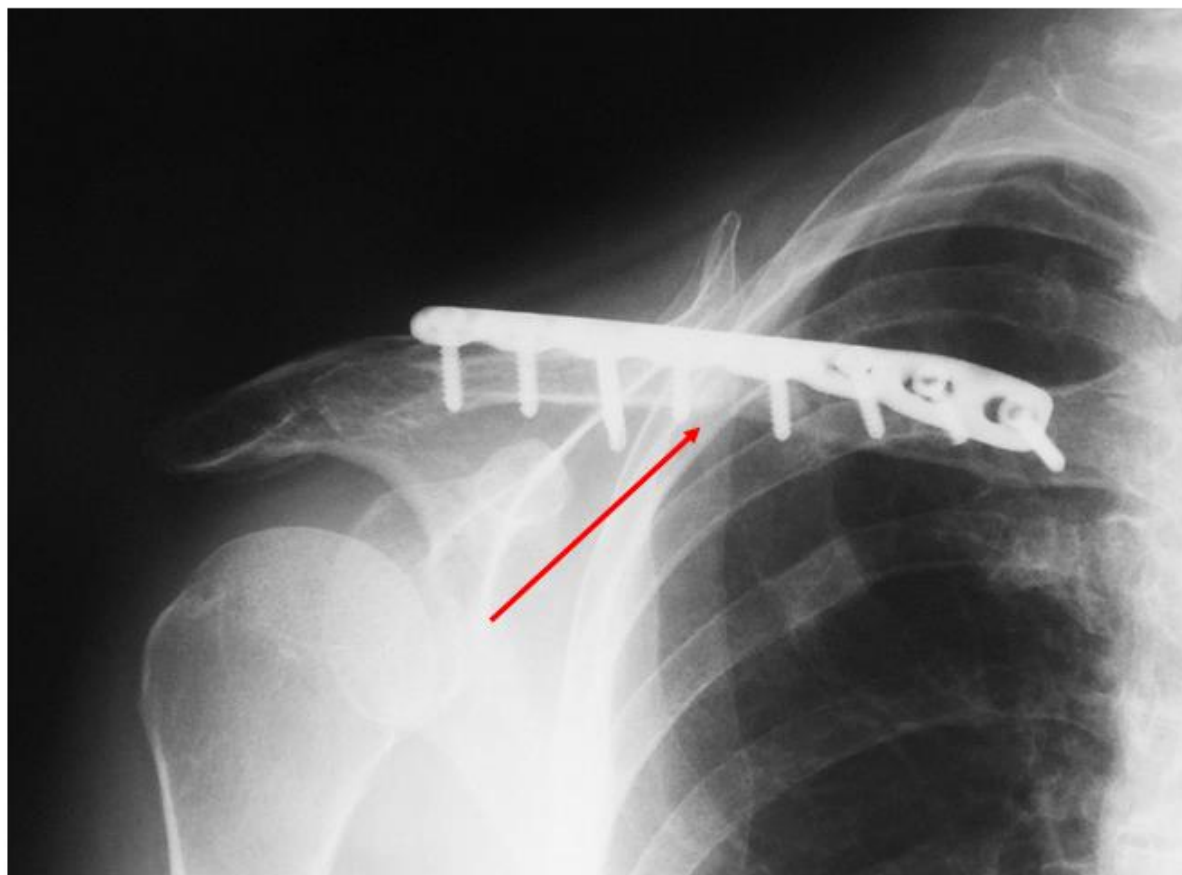
Системный остеопороз.

Вторичный гиперпаратиреоз.

Лечение:

Назначен Альфакальцидол 0.75 мкг и Остеогенон 1 таб 2 раза в день на 1 месяц. Через 1 мес отметила снижение кальция крови до 2.45 (2.15-2.55), снижение паратгормона до 10.0 (1.45-10.41), рекомендовано продолжить лечение, назначена Акласта 5мг в/в один раз в год

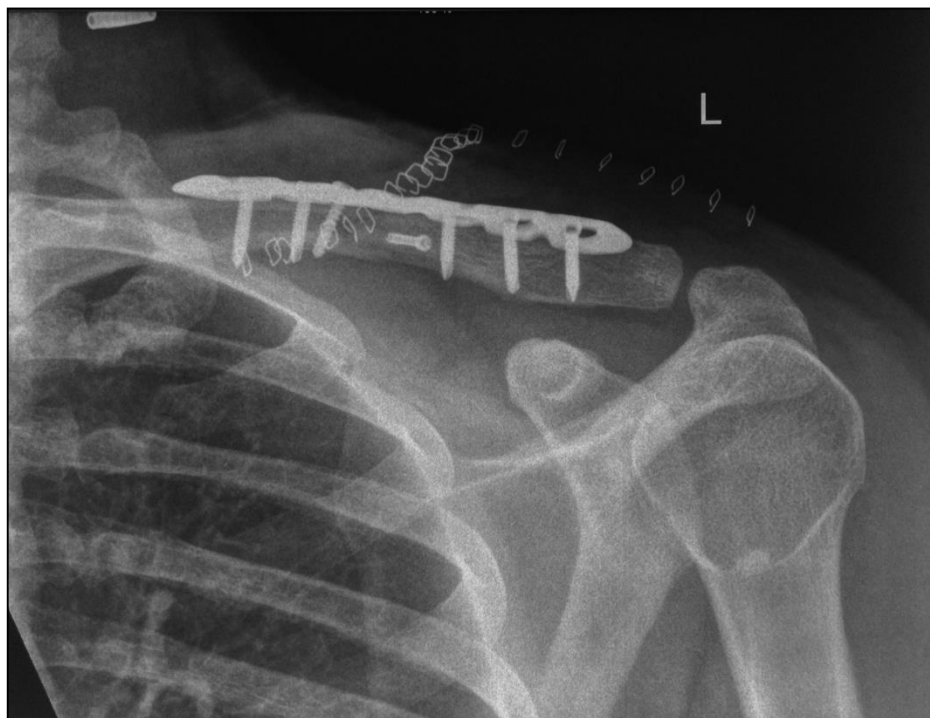
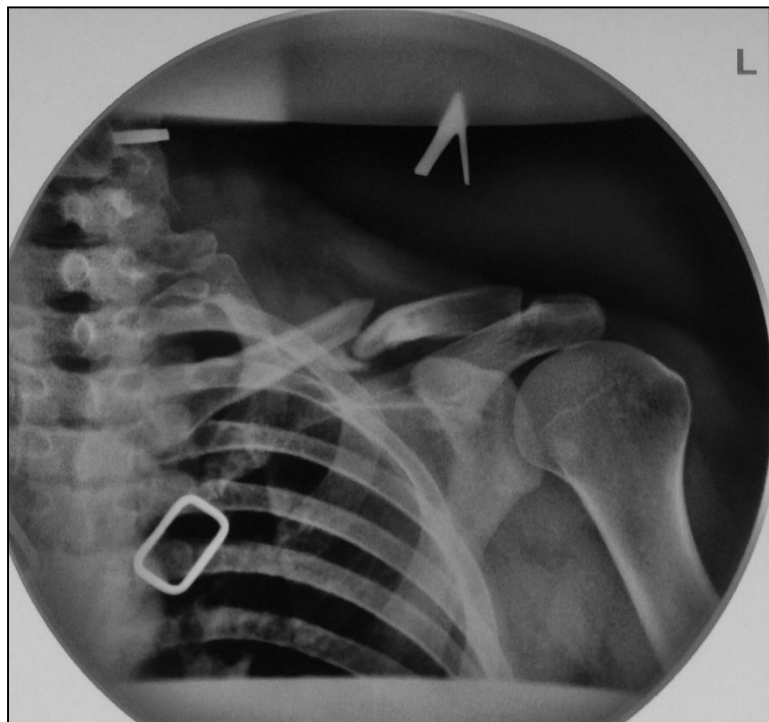
Больная С. 59 л. Диагноз: Ложный сустав правой ключицы, состояние после операции остеосинтеза пластиной. Перелом металлоконструкции. Реостеосинтез. Системный остеопороз. (через 6 мес)



Пациент П. 37 лет.

Закрытый оскольчатый перелом средней трети левой ключицы

Анамнез: Упал со скутера.



14.03.2014

Пациент П. 37 лет.

Закрытый оскольчатый перелом средней трети левой ключицы

Анамнез: Упал со скутера.



Через 2 мес. после операции

Пациент П. 37 лет.

Закрытый оскольчатый перелом средней трети левой ключицы

Анамнез: Упал со скутера.

Анамнез жизни: В детском возрасте перелом лучевой кости в дистальном метаэпифизе

Кровь:

Са 2,32 (2,15-2,55)

P 1.03 (0.9-1.3)

Са ++ 1.06 (1,0-1,3)

ЩФ 83 (<240)

Паратгормон 6.94 (1,6-6,9)

Моча:

Са 3.17 (2,5-7,5)

ДШИД 3.2 (3,0-7,4)

Лечение:

Назначен Альфакальцидол 0.75 мкг и Остеогенон 1 таб 2 раза в день

на 1 месяц. Через 1 мес отметила снижение паратгормона до **5.5 (1,6-6,9)**, рекомендовано продолжить лечение в той же дозе.

Пациент П. 37 лет.

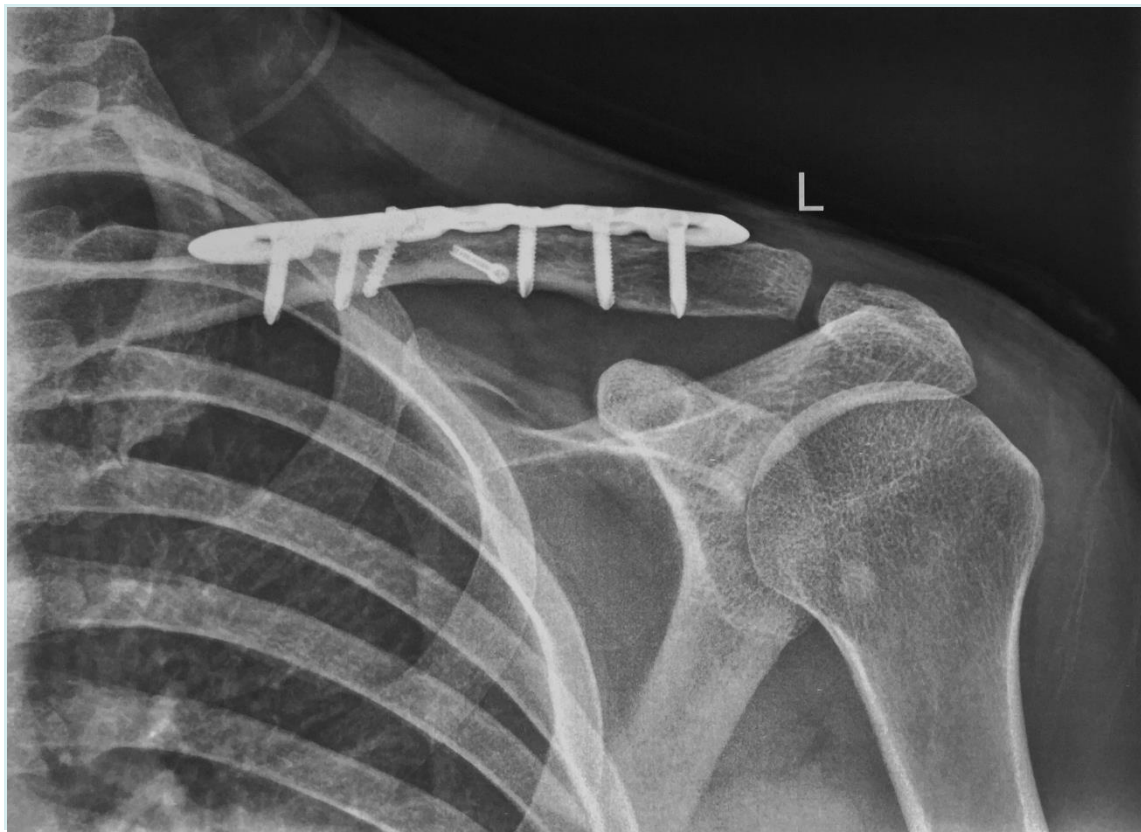
**Закрытый оскольчатый перелом средней трети левой
ключицы**



Через 5 месяцев

Пациент П. 37 лет.

**Закрытый оскольчатый перелом средней трети левой
ключицы**



Через год после операции

Заключение

Пациентам из группы риска в качестве базовой терапии назначается:

Альфакальцидол 0.5-1.0 мкг (в течение года)

Остеогенон 1 таб 2 раза в день (6-12 мес)

В раннем послеоперационном периоде

Возможно назначение анаболических препаратов

(Терипаратид) при нормальных значениях паратгормона Крови.

В период от 4х недель и далее возможно применение антирезорбтивных препаратов (**Бисфосфонаты, Деносумаб) при высоких значениях маркеров резорбции.**