

# ЭФФЕКТ 6-ЛЕТНЕЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ 5МГ (АКЛАСТА) ПО СРАВНЕНИЮ С ТЕРАПИЕЙ В ТЕЧЕНИЕ 3-х ЛЕТ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОДЛЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ HORIZON PFT

D.M. BLACK, I.R. REID, S. BOONEN, C. BUCCI-RECHTWEIG, J.A. CAULEY, F. COSMAN, S.R. CUMMINGS,  
T.F. HUE, K. LIPPUNER, P. LAKATOS, P.C. LEUNG, Z. MAN, R. MARTINEZ, M. TAN, M.E. RUZYCKY,  
G. SU, R. EASTELL  
JBM 2012, V:27(2)2430254



## ВВЕДЕНИЕ

Золедроновая кислота 5 мг (Акласта) при применении один раз в год в течение 3-х лет показала свою эффективность в снижении риска переломов и увеличении минеральной плотности костной ткани (МПК). Однако оставалось неизвестным, приведет ли удлинение сроков терапии более 3-х лет к дальнейшему поддержанию МПК и обеспечению защиты от переломов. В данной статье представлены результаты исследования HORIZON PFT продолжительностью 6 лет.

## МЕТОДЫ

### Дизайн и участники исследования

Представленное исследование явилось продолжением исследования HORIZON-PFT, в котором приняли участие 7765 пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Половина пациенток была рандомизирована в группу получающую в течение 3-х лет ежегодную инфузию Акласты, вторая половина — в группу плацебо. 1233 женщины из основного исследования, получившие все 3 инфузии в течение 3-х лет были рандомизированы на 2 группы: группу продолживших получать ежегодно инфузию Акласты в течение последующих 3-х лет (Акласта 6, n=616) и группу получавших плацебо в течение последующих 3-х лет (Акласта3Пл3, n=617). Все пациентки получали препараты кальция 1000-1500 мг/сут и витамин Д3 400-1200 МЕ. Критерием исключения были отклонения от протокола в течение основного исследования, возраст более 93 лет и прием определенных препаратов, влияющих на костный обмен.

### Оценка эффективности

Первичной точкой эффективности было процентное изменение МПК шейки бедра к 6-му году терапии по сравнению 3-мя годами терапии. Вторичными точками эффективности являлись: динамика МПК (в %) поясничных позвонков и бедренной кости, изменения маркеров костного обмена, возникновение переломов (клинических, внепозвоночных, клинических переломов позвонков и переломов позвонков по данным морфометрии) и безопасность (регистрация всех нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений). Всем пациентам измеряли уровни креатинина сыворотки в течение 9-11 дней после каждой инфузии, исследовали ЭКГ в 12-ти стандартных отклонениях всем пациентам в течение 9-11 дней и 90 дней после 5-ой инфузии). Областью интереса специального независимого комитета экспертов являлись следующие нежелательные явления: со стороны органов зрения, гипокальциемия, остеонекроз челюсти, аваскулярный некроз, задержка/несращение переломов, изменения со стороны почек, аритмия (как серьезное нежелательное явление), причины смертности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациентов исходно (перед продолжением исследования) были сравнимы в обеих группах. Средний возраст пациенток составил 75,5 лет, у 50% — Т<-2,5 (шейка бедра), приблизительно 60% пациенток имели как минимум один перелом позвонков.

Среднее изменение значений МПК (в %) в шейке бедренной кости от 3 года к 6 году терапии в группе пациенток, продолживших лечение составило +0,24% (Акласта 6) и -0,80% в группе пациенток, прекративших лечение после 3-х лет терапии (Акласта3Пл3) — разница составила 1,04%; p=0,0009. Разница процентных изменений МПК бедра была так же статистически значима. Разница процентных изменений МПК поясничных позвонков между группой Акласта6 а Акласта3Пл3 составила 2,03%; p=0,002. Увеличение МПК шейки бедра в группе Акласта6 и Акласта3Пл3 за 6 лет исследования составила 4,5% и 3,1% соответственно, p<0,01) Увеличение МПК бедренной кости в группе Акласта6 и Акласта3Пл3 за 6 лет исследования составила 4,3% и 2,8% соответственно, p<0,0001)

В течение 3 лет после основного исследования среднее значение PINP слегка увеличивалось в обеих группах Акласта3Пл3 и Акласта6 (+33% и +19% соответственно, разница =14%, p=0.0001) К концу исследования (6 лет) значение PINP оставалось значительно ниже значений до начала основного исследования в группе Акласта3Пл3.

Риск возникновения переломов позвонков (по данным морфометрии) был ниже в группе Акласта6 по сравнению с группой Акласта3Пл3 (3,0% и 6,2% соответственно, ОШ=0,51, 95%ДИ 0,26-0,95; p=0,035) Однако, не было статистически значимой разницы не было достигнуто в возникновении внепозвоночных переломов (отношение рисков =0,99, 95% ДИ 0,7-1,5), клинически выраженных переломов (отношение рисков=1,81 [0,53-6,2]), переломов бедренной кости (отношение рисков = 0,9 [0,33, 2,49]) и всех клинически выраженных переломов (отношение шансов = 1,04 [0,71-1,54])

### Переносимость и безопасность

Количество пациенток с одним или более нежелательных эффектов были сравнимы в обеих группах исследования: Акласта 6 и Акласта3Пл3, статистически значимой разницы в возникновении серьезных нежелательных явлений и смертности не было отмечено. Отмечалось статистически значимо большее число пациенток с увеличением креатинина сыворотки (>0,5 мг/дл) от исходного значения в группе Акласта6 (n=18) по сравнению с группой Акласта3Пл3 (n=4; p=0,002). Большинство этих явлений происходило в течение 9-11 дней после инфузии; все явления были проходящими без влияния на функцию почек. Пост-

дозные симптомы (артралгия, повышение температуры, миалгия, гриппоподобный синдром) возникали сравнительно не часто и не различались по группам Акластаб и Акласта3Пл3. Фибрилляция предсердий как серьезное нежелательное явление была отмечена немного чаще в группе Акластаб ( $n=12$  (2,2%)) по сравнению с Акласта3Пл3 ( $n=7$  (1,1%)), однако эта разница не была статистически значимой ( $p=0,26$ ). Число нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, включая инсульты были численно больше в группе Акластаб ( $n=19$ ) по сравнению с Акласта3Пл3 ( $n=9$ ), но эта разница не являлась статистически достоверной ни для одного из явлений. Из 19 случаев инсульта ни один не возник в течение 30 дней после введения препарата. После исключения таких явлений как транзиторная ишемическая атака, число инсультов в группе Акластаб составило 13, в группе Акласта3Пл3 — 7 случаев инсульта. Наблюдалось статистически значимое снижение числа случаев гипертензии в группе Акластаб по сравнению с группой Акласта3Пл3 (48 и 93 соответственно;  $p=0,0001$ ). Не отмечено случаев возникновения атипичных переломов и аваскулярного некроза бедренной кости и коленного сустава. Наблюдался один случай остеонекроза челюсти в группе Акластаб, который разрешился после соответствующей терапии.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании было показано, что продолжение терапии Акластой в течение 3 лет позволяет поддерживать значения МПК шейки бедренной кости, достигнутые за три года основного исследования, в то время как прекращение терапии после трех лет лечения приводит к потере МПК бедра на 1,04%. Однако необходимо отметить, что значения МПК в обеих группах оставались существенно выше значений до начала основного исследования. Показатели костного обмена оставались постоянными в группе пациенток продолживших терапию (Акластаб) и немного увеличивались в группе прекративших терапию после 3-х лет лечения (Акласта3Пл3). Наблюдалось статистически значимое снижение на 49% относительного риска переломов позвонков (по данным морфометрии) в группе Акласта 6 по сравнению с группой Акласта3Пл3 ( $n=14$  (3,0%);  $n=30$  (6,2%)) соответственно, однако статистически значимой разницы в снижении риска клинически выраженных переломов позвонков, внепозвоночных переломов отмечено не было. В общем, частота переломов у пациенток, продолживших терапию после 3-х лет лечения и пациенток прекративших терапию после 3-х лет была более схожа с частотой переломов у пациенток в группе лечения в основном исследовании. Это отражено в частоте возникновения переломов позвонков. Результаты эффективности терапии показывают, что продолжение лечения Акластой до 6 лет, позволят сохранить достигнутые значения МПК в течение 3 лет и, как следствие сохранить прочность кости, однако прекращение терапии после 3-лет лечения также позволяет поддержать существенный остаточный эффект лечения.

В общем переносимость лечения была одинаковой в группах Акластаб и Акласта3Пл3. В основном исследовании HORIZON PFT наблюдалась статистически значимая разница в постдозных симптомах между группой лечения и плацебо, особенно после первой инфузии. В продолжительном исследовании, показатели постдозных симптомов были намного ниже, чем в группе лечения в основном исследовании HORIZON

PFT, и не различались статистически значимо по группам Акластаб и Акласта3Пл3. В отношении влияния лечения на функцию почек, отмечалось статистически значимое увеличение числа пациентов с краткосрочным повышением креатинина сыворотки в течение 9-11 дней после инфузии в группе Акластаб по сравнению с группой Акласта3Пл3, однако эти кратковременные повышения уровня креатинина сыворотки быстро разрешались. Не отмечено различий в средних значениях клиренса креатинина при длительном применении Акласты между группами Акластаб и Акласта3Пл3. Недавние предостережения FDA в отношении развития почечной недостаточности после введения золедроновой кислоты, особо обращают внимание на важность оценки уровня клиренса креатинина до введения золедроновой кислоты и необходимости адекватной гидратации пациента. Также необходимо подчеркнуть, что внутривенную инфузию золедроновой кислоты следует проводить в течение не менее 15 минут.

В основном исследовании HORIZON PFT было отмечено статистически значимое увеличение числа фибрилляций предсердий в группе Акласты по сравнению с группой плацебо (1,3% и 0,5%; соответственно,  $p<0,001$ ), хотя вероятного механизма, а также электролитного дисбаланса выявлено не было. В данном продолжительном исследовании, было отмечено численно больше фибрилляции предсердий в группе Акласта 6 (2,0%) по сравнению с Акласта3Пл3 (1,1%), однако это различие было статистически не значимым ( $p=0,26$ ). Хотя число случаев инсульта было выше в группе Акластаб по сравнению с Акласта3Пл3, разница также не была статистически значимой ( $p=0,06$ ). Ни один из случаев инсульта не возник в течение 30 дней после введения препарата. Ни одному из случаев инсульта не предшествовала фибрилляция предсердий как серьезное нежелательное явление, а также ни в основном исследовании по лечению остеопороза, ни в любом другом исследовании золедроновой кислоты не было отмечено статистически значимого увеличения числа случаев возникновения инсульта. В данном исследовании, только гипертензия, как нежелательное явление со стороны сердечно-сосудистой системы, статистически значимо различалось по группам Акластаб и Акласта3Пл3. Случаи гипертензии были ниже в группе Акластаб по сравнению с Акласта3Пл3 ( $n=48$  (7,8%) и  $n=93$  (15,1%) соответственно,  $p=0,0001$ ). Однако учитывая неопределенность этих данных, не представляется возможным делать какие-либо рекомендации.

### ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показывает, что продолжение терапии Акластой до 6-ти лет поддерживает уровень значений МПК и снижает риск переломов позвонков, в то время как после прекращения 3-х летней терапии риск переломов позвонков по данным морфометрии увеличивается, хотя отмечены признаки существенного остаточного эффекта лечения. Данные о существенном остаточном эффекте после прекращения 3-х летней терапии, позволяют предположить, что возможно прекратить лечение, таким образом снизить затраты и возможные побочные эффекты, при сохранении остаточной эффективности лечения. Однако пациентам с высоким риском переломов, особенно переломов позвонков, может быть рекомендовано продолжение лечения Акластой путем внутривенной инфузии один раз в год.