

Н.В.ТОРОПЦОВА, д.м.н., профессор, О.А.НИКИТИНСКАЯ, к.м.н., НИИР РАМН, Москва

Место ризедроната в лечении

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

В настоящее время остеопороз (ОП) является одним из наиболее распространенных заболеваний. У одной из трех женщин в возрасте старше 50 лет развивается ОП. На 1 января 2010 г. в России проживало более 22 млн женщин пенсионного возраста, находящихся в периоде постменопаузы, когда риск развития постменопаузального ОП (ПМО) повышается. В связи с этим лечение ПМО, на долю которого в мире приходится 85% от общего количества всех случаев ОП, является очень важной задачей. Для лечения пациентов с ПМО применяется весь арсенал современных медикаментозных средств, а препаратами первой линии патогенетической терапии являются азотсодержащие бисфосфонаты (БФ), в т.ч. алендронат, ибандронат и золедроновая кислота. В конце 2009 г. в нашей стране появился «новый» для нас, но широко применяемый в мире БФ — ризедронат, имеющий серьезную доказательную базу в отношении профилактики и лечения постменопаузального ОП.

Ключевые слова: менопауза, остеопороз, минеральная плотность кости, переломы, бисфосфонаты, ризедронат

Эффективность использования ризедроната у больных ПМО была доказана в ряде рандомизированных клинических двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (РКИ). Так, в 2 3-летних исследованиях, в которых принимали участие 3684 женщины с постменопаузальным ОП, имевшие в анамнезе переломы, изучалось влияние терапии ризедронатом в различных ежедневных дозах (2,5 мг и 5,0 мг) на частоту новых переломов позвонков. Через 3 года лечения среди получавших препарат в дозе 5,0 мг наблюдалось увеличение минеральной плотности кости (МПК) в позвоночнике на 5,9%, в шейке бедра — на 3,1% и в дистальном отделе предплечья — на 2,1% по сравнению с изменениями МПК, происходившими у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$). Повышение МПК в поясничном отделе позвоночника достигало достоверных значений уже через 6 месяцев после начала терапии. Через 3 года лечения отмечалось значимое снижение частоты как новых переломов позвонков (на 41—49%), так и частоты периферических переломов (на 33—39%) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) [1, 2].

Некоторые пациентки ($n=265$), принимавшие участие в одном из 3-летних исследований, продолжили наблюдение еще 2 года. У женщин ($n=135$), принимавших ризедронат, через 5 лет отмечался дальнейший прирост МПК до 9,3% в позвоночнике и на 2,2% — в области шейки бедра, тогда как в группе плацебо ($n=130$) констатировалась потеря костной массы [3]. Риск возникновения новых переломов позвонков у продолжавших принимать исследуемый препарат достоверно снизился на 59%, также было отмечено снижение риска периферических переломов (на 41%).

Во второй фазе проспективного исследования продолжили участие 164 женщины после 5-летнего наблюдения, и в течение 6—7 года все пациенты, включая группу плацебо, получали ризедронат. За указанный период продолжалось дальнейшее увеличение костной массы. Прирост МПК в позвоночнике за 7 лет в среднем составил 11,5%, а частота новых переломов позвонков не отличалась от частоты на 4 и 5 годах наблюдения. Это позволило говорить о сохранении эффективности исследуемого препарата по отношению к риску переломов при длительном применении. У пациентов, которые все время находились на терапии, частота периферических переломов была ниже по сравнению с теми, кто стал принимать ризедронат только через 5 лет наблюдения (6 и 7,3%), но даже у них отмечалось достоверное снижение риска переломов позвонков ($p=0,007$) [4].

Последствие ризедроната было прослежено через год после прекращения 3-летнего лечения, когда оценивалась плотность кости и было обнаружено снижение МПК как в позвоночнике, так и в шейке бедренной кости. Однако минеральная плотность этих регионов измерения у пациенток оставалась достоверно выше показателей, полученных в начале исследования, и выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Отрицательная динамика МПК не отразилась на снижении риска переломов позвонков, который оставался низким и был на 46% ниже в группе, получавшей до этого лечение препаратом, по сравнению с группой плацебо (ОР=0,54, 95% ДИ 0,34—0,86, $p=0,009$) [6].

■ **Ризедронат эффективен в отношении главных осложнений остеопороза — переломов и удовлетворительно переносится при длительном лечении.**

■ **Средствами первой линии патогенетической терапии ПМО являются азотсодержащие бисфосфонаты, среди которых широко применяется препарат ризедронат.**

Влияние ризедроната на частоту переломов бедра изучалось в другом 3-летнем РКИ с участием 9331 пациентки в постменопаузе в возрасте старше 70 лет. Пациентки были разделены на две группы: в первую вошли 5445 женщин в возрасте 70–79 лет с низкими показателями МПК в бедре (Т-критерий $<3SD$) и одним и более факторами риска перелома, во вторую — 3886 женщин в возрасте 80 лет и старше, имевших один и более факторов риска ОП. Через 3 года терапии ризедронатом в первой группе (с установленным ОП) снижение риска переломов бедра составило 40% ($p=0,009$), на всей популяции пациентов (9331 человек) снижение риска было 30% ($p=0,02$). У больных ОП из первой группы с переломами позвонков в анамнезе достоверное снижение риска переломов бедра составило 60% [7]. Таким образом, в ходе данного исследования было показано, что ризедронат эффективен в отношении переломов бедра у пациентов с ПМО, даже в пожилом возрасте.

Эффективность ризедроната в отношении переломов бедра была доказана в ходе наблюдательного исследования в реальной клинической практике, проведенного на больших когортах женщин в постменопаузе, с оценкой эффективности двух БФ, принимаемых 1 раз в неделю, на частоту периферических переломов. Ризедронат в дозе 35 мг принимали 12215 человек, а алендронат в дозе 70 мг 1 раз в неделю — 21615 женщин [8]. В течение года частота периферических переломов была на 18% ниже среди лиц, получавших ризедронат (2,0%), по сравнению с пациентами, принимавшими алендронат (2,3%), а переломов бедра — на 43, 0,4 и 0,6% соответственно.

В последнем систематическом обзоре Кокрановской электронной библиотеки была проведена оценка первичной и вторичной эффективности ризедроната в дозе 5 мг/сут по сравнению с плацебо у женщин в постменопаузе. Проанализировав все доступные статьи по проведенным исследованиям данного препарата, авторы смогли включить в метаанализ только 7 качественно выполненных РКИ, в которых участвовали 14049 женщин с ПМО. Было показано, что препарат эффективен при вторичной профилактике переломов позвонков, периферических переломов, в т.ч. переломов бедра, но не в отношении переломов предплечья.

На фоне лечения было отмечено снижение относительного риска переломов позвонков на 39% ($OR=0,61$, 95% ДИ 0,50; 0,76) со снижением абсолютного риска на 5%, значимое снижение относительного риска периферических переломов на 20% ($OR=0,80$, 95% ДИ 0,72; 0,90) со снижением абсолютного риска на 2% и риска перелома бедра — на 26% ($OR=0,74$, 95% ДИ 0,59; 0,94) со снижением абсолютного риска на 1%. Эффективность препарата в отношении первичной профилактики переломов позвонков и периферических переломов достоверно не доказана, поэтому требуются дополнительные наблюдения. Однако при объединении результатов исследований по первичной и вторичной профилактике снижение риска переломов оставалось значимым как для переломов позвонков ($OR=0,63$, 95% ДИ 0,51; 0,77), так и для периферических переломов ($OR=0,80$, 95% ДИ 0,72; 0,90). Ни в одном из проанализированных исследований не было определено значимых различий по нежелательным явлениям между получавшими препарат и плацебо [9].

В более раннем обзоре Кокрановской электронной библиотеки, посвященном профилактике и лечению ПМО ризедронатом, оценивались нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе проведения 8 исследований ($n=13,998$). Метаанализ показал отсутствие значимых различий по нежелательным явлениям между группами лечения и плацебо. Известно, что при приеме БФ могут развиваться осложнения в виде поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Так, в 4 РКИ ($n=12,313$) из всех нежелательных явлений гастриты диагностировались у 25% пациентов, принимавших ризедронат, в то время как в группе плацебо — у 32%, в 5 РКИ боли в животе фиксировались у 9,3% пациентов в группе терапии и у 9,8% — в контрольной группе. Не было получено увеличения относительного риска развития эзофагитов для всех доз ризедроната, который составил 0,97 по результатам анализа 5 РКИ ($n=12,835$) [10].

В заключение следует отметить, что ризедронат показал высокую эффективность в отношении главных осложнений остеопороза — переломов и удовлетворительно переносится при длительном лечении.



ЛИТЕРАТУРА

- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized control trial. JAMA 1999; 282: 1344–1352.
- Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, and VERT Study Group. "Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis", Osteoporos Int, 2000, 11, 83–91.
- Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. Bone 2003; 32(2): 120–126.
- Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 75: 462–468.
- MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Intern Med. 2008; 148(3): 197–213.
- Siris ES, Simon JA, Barton LP, et al. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. Osteoporos Int, 2008, 19: 681–686.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med 2001; 344(5): 333–340.
- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, et al. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. Osteoporos Int, 2007, 18: 25–34.
- Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD004523.
- Cranney A, Adachi JD, Guyatt G, et al. Risedronate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005, Issue 4.