

НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИСФОСФОНАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА (ПО МАТЕРИАЛАМ EULAR 2007)

Е. Г. ЗОТКИН

ГОУ ДНО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава»

Цель. Определение эффективной дозы ибандроната для предотвращения внепозвоночных переломов.

Дизайн. Принятая концепция годовой кумулятивной дозы (ГКД) послужила основанием для проведения мета-анализа исследований ибандроната, оценивающих риски внепозвоночных переломов двумя независимыми группами под руководством А. Cranney (исследования MOBILE и DIVA) и S. T. Harris (BONE, MOBILE, DIVA, IV dose fracture study).

Результаты. В метаанализе А. Cranney показано, что применение ибандроната в ГКД 12 мг или > 10,8 мг приводило к достоверному снижению риска внепозвоночных переломов через 2 года на 38% по сравнению с используемой ГКД 5,5 мг. По метаанализу S. T. Harris в группе, получавшей ибандронат в ГКД > 10,8 мг, отмечено статистически значимое снижение риска всех клинических, всех внепозвоночных и основных внепозвоночных переломов на 28,8%, 29,9% и 34,4% соответственно по сравнению с группой плацебо.

Выводы. Применение ибандроната в дозе 150 мг внутрь ежемесячно и 3 мг внутривенно ежеквартально способствует снижению риска как позвоночных, так и внепозвоночных переломов.



Основной целью лечения остеопороза является предотвращение всех типов переломов, включая компрессионные переломы тел позвонков и некоторые другие внепозвоночные переломы, в том числе проксимального отдела бедра.

Медико-социальная значимость остеопоротических переломов заключается в ограничении повседневной функциональной активности пациентов, потере их независимости и повышении смертности. Европейское проспективное исследование, изучавшее последствия остеопоротических переломов (European Prospective Osteoporosis Study — EPOS), продемонстрировало, что наличие перелома позвонка увеличивало относительный риск смерти примерно на 60% [1]. Столь высокий риск смерти может быть связан с преобладанием и развитием у данной категории пациентов фатальных заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Переломы проксимального отдела бедра несут ещё большую угрозу для жизни: от 12 до 45% пациентов умирают в течение первого года после возникновения перелома. До половины всех пациентов, выживших после перелома шейки бедра, утрачивают способность самостоятельно передвигаться. Таким образом, задача врача заключается в назначении лекарственных средств, способных предотвращать развитие переломов.

В настоящее время к препаратам выбора для лечения постменопаузального остеопороза относятся азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедронат), составляющие класс антирезорбтивных средств. Их лечебный эффект определяется снижением риска переломов, что оценивается при проведении рандомизированных клинических исследований (РКИ). В таких исследованиях первичной конечной точкой является перелом тела позвонка, поскольку именно эта локализация наиболее

типична для остеопороза. Вместе с тем известно, что любой перелом позвонка увеличивает риск нового перелома в 5 раз [2], а также является предиктором внепозвоночных переломов и переломов шейки бедра [3]. Данные о влиянии антиостеопоротического препарата на риск внепозвоночных переломов, как правило, имеют ограничения, поскольку в задачах РКИ формулируются как вторичная конечная точка или как побочный нежелательный эффект. Внепозвоночные переломы и переломы бедренной кости встречаются реже и подвержены значительной вариабельности в различных исследованиях, что определяется популяцией, вошедшей в исследование. Следует отметить, что возникновение внепозвоночных переломов больше зависит от внутренних (например, мышечная сила) и внешних (например, падения) факторов по сравнению с переломами тел позвонков. Риск позвоночных переломов в большей степени зависит от таких показателей, как возраст участников исследования, наличие предшествующих переломов, минеральная плотность кости (МПК). Для получения доказательств в отношении снижения риска внепозвоночных переломов требуется увеличение объёма выборки, с этой целью объединяют РКИ со схожим дизайном, проводя метаанализ регистрационных исследований.

В нескольких РКИ, изучавших эффективность бисфосфонатов, было показано, что ежедневный приём алендроната, ризедроната и ибандроната внутрь приводил к повышению МПК, уменьшению уровня маркёров костной резорбции и в целом подавлению костного обмена, а также снижению риска переломов у женщин с установленным постменопаузальным остеопорозом. Однако до сегодняшнего дня не было проведено ни одного проспективного исследования, в котором определялся бы «антипереломный» эффект какого-либо бисфосфоната при других режимах

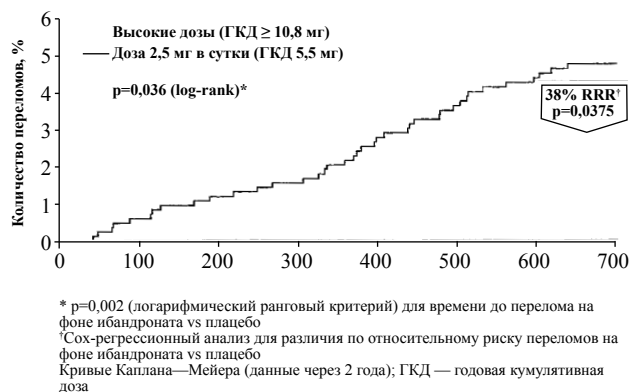


Рис. 1.
Время возникновения внепозвоночного перелома на фоне приёма ГКД $\geq 10,8$ мг ибандроната увеличивается

его приёма (еженедельном, ежемесячном или ежеквартальном). Для того чтобы не проводить новые РКИ, в которых первичной конечной точкой будет оценка риска переломов при использовании уже зарегистрированного препарата с изученным эффектом, но применяемого в других режимах, вполне адекватно планировать исследования, в которых обе группы пациентов будут получать активную терапию, но в разных режимах. При этом вполне достаточно в качестве доказательства эквивалентности различных режимов (то есть эффект не ниже, чем в регистрационных РКИ) или способов назначения антиостеопоротических препаратов использовать суррогатные маркёры эффективности, такие как МПК и биохимические маркёры костного обмена. Подобные исследования были проведены и в дальнейшем одобрены регуляторными органами при еженедельном приёме алендроната [4], ризедроната [5], а также при ежемесячном приёме внутрь [6] и ежеквартальном внутривенном введении ибандроната [7].

Таким образом, была сформулирована гипотеза о том, что возможно применение пероральных бисфосфонатов в интермиттирующем режиме без потери их эффективности. Эта гипотеза получила подтверждение в ряде исследований, проведенных с использованием ибандроната (Бонвива). При этом следует сделать важное заключение о том, что увеличение однократной дозы препарата не может быть рассчитано путём простого сложения ежедневных доз. Однократная эффективная доза при интермиттирующем режиме может быть определена только на основании данных, полученных в ходе клинических исследований.

Целый ряд клинических исследований I и II фазы подтвердили, что оптимальной дозой ибандроната следует считать 2,5 мг/день, учитывая положительный эффект на МПК и биохимические маркёры костного обмена [8]. Исследование III фазы BONE (oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trail in North America and Europe) продемонстри-

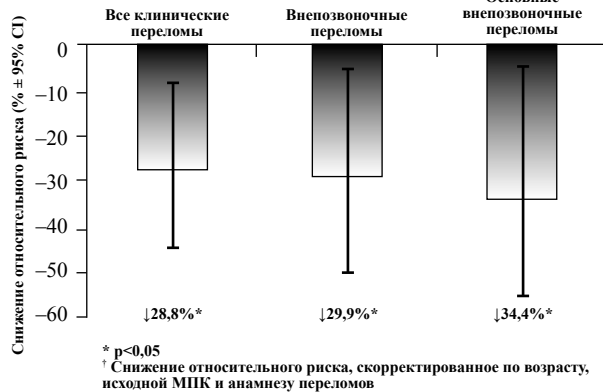


Рис. 2.
Снижение риска переломов при приёме высоких доз ибандроната (ГКД $\geq 10,8$ мг) в зависимости от типа переломов

ровало эффективность как ежедневной дозы (2,5 мг/день), так и дозы, назначенной по интермиттирующей программе (20 мг в течение 12 дней подряд каждые 3 месяца). Было показано, что прирост МПК оказался сопоставимым в обеих параллельных группах, а относительный риск позвоночных переломов достоверно снизился через 3 года по сравнению с группой плацебо на 62 и 50% соответственно ($p<0,001$) [9]. В общей исследуемой популяции не удалось получить данных о снижении риска внепозвоночных переломов. Однако дизайн исследования не предполагал решения этой задачи. Вместе с тем при проведении post hoc анализа статистически значимо снизился риск внепозвоночных переломов на 69% ($p<0,01$) у женщин с высоким риском переломов; у которых Т-критерий был ниже $-3,0$ SD. Таким образом, исследование BONE убедительно продемонстрировало, что использование интермиттирующих режимов ибандроната приводит к снижению риска переломов, а годовая кумулятивная доза в этом случае должна быть выше, чем при применении препарата внутрь ежедневно.

С целью улучшения приверженности пациентов лечению было решено расширить интермиттирующий режим. Было проведено клиническое исследование MOBILE (The Monthly Oral iBandronate In LadiEs), в котором пациентки получали 100 и 150 мг ибандроната 1 раз в месяц внутрь. При этом следует отметить, что годовая кумулятивная доза была увеличена в 1,5—2 раза по сравнению с ежедневным приёмом 2,5 мг. Оценка результатов исследования проводилась на основании суррогатного маркёра эффективности — МПК. На протяжении 2 лет отмечалось статистически значимое повышение МПК в поясничном отделе позвоночника ($p<0,001$), общем показателе бедра ($p<0,05$), шейке бедра ($p<0,05$) и трохантере ($p<0,05$) [10]. Аналогичные результаты были получены в исследовании DIVA (Dosing IntraVenous Administration), в котором пациентки получали ибандронат внутривенно в дозе 3 мг ежеквартально [11].

На основании полученных в ходе многочисленных клинических исследований результатов оценки эффективности ибандроната при различных способах применения (внутрь и внутривенно), а также в различных дозах и режимах было высказано предположение, что назначение бисфосфонатов в более редком режиме, чем еженедельный приём, требует использования более высоких доз. Это послужило поводом для расчёта годовой кумулятивной дозы (ГКД), которая для ибандроната может быть определена с учетом биодоступности препарата при его назначении внутрь (0,6%) или при внутривенном введении (100%). ГКД рассчитывалась путем умножения однократной дозы на количество доз, принимаемых в течение года. Например, ГКД при пероральном приёме 150 мг ибандроната ежемесячно составляет $150 \times 12 \times 0,006 = 10,8$ мг, а при ежедневном приёме — $2,5 \times 365 \times 0,006 = 5,5$ мг.

Принятая концепция ГКД послужила основанием для проведения метаанализа клинических исследований ибандроната, в которых оценивались риски всех внепозвоночных переломов, двумя независимыми группами под руководством А. Cramey и S. T. Harris. Частота переломов через 2 года определялась с помощью анализа «время до наступления события» методом Kaplan—Meier, а терапевтический эффект (относительный риск) — на основании Сох-регрессионной модели.

В метаанализ, проведенный А. Cramey, было включено два схожих по дизайну и критериям включения исследования MOBILE и DIVA. В результате было показано, что применение высоких доз ибандроната, соответствующих ГКД 12 мг (3 мг внутривенно ежеквартально или 2 мг внутривенно каждые 2 месяца) или $> 10,8$ мг (150 мг внутрь ежемесячно), приводило к достоверному снижению риска внепозвоночных переломов через 2 года на 38% по сравнению с используемой ГКД 5,5 мг (рис. 1). Соответственно увеличивалось время до возникновения нового внепозвоночного перелома [12].

S. T. Harris и соавт. включили в метаанализ четыре клинических исследования (BONE, MOBILE, DIVA, IV dose fracture study). Через два года в группе, получавшей высокие дозы ибандроната (ГКД $> 10,8$ мг), отмечено статистически значимое снижение риска всех клинических переломов на 28,8%, всех внепозвоночных переломов — на 29,9% основных внепозвоночных переломов (ключицы, плеча, запястья, таза, бедра и голени) на 34,4% по сравнению с группой плацебо (рис. 2).

Таким образом, применение ибандроната в дозе 150 мг внутрь ежемесячно и 3 мг внутривенно ежеквартально (зарегистрированные лекарственные формы) способствует снижению риска как позвоночных, так и внепозвоночных переломов, что является главной целью лечения постменопаузального остеопороза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ismail A. A., O'Neill T. W., Cooper C. et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) // *Osteoporosis Int.* — 1999. — Vol.8. — P.291—297.
2. Black D. M., Arden N. K., Palermo L. et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group // *J Bone Miner Res.* 1999. — Vol.14. — P.821—828.
3. Van Staa T. P., Leufkens H. G. M., Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study // *Osteoporosis Int.* — 2002. — Vol.13. — P.624—629.
4. Shnitzer T., Bone H. G., Crepaldi G., Adami S. Et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis // *Aging (Milano).* — 2000. — Vol.12. — P.1-12.
5. Brown J. P., Kendler D. L., McChung M. R., et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Calcif.Tissue Int.* — 2002. — Vol.73. — P. 103—111.
6. Miller P. D., McClung M. R., Macovei L. et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study // *J. Bone Miner.Res.* — 2005. — Vol.20. — P. 1315—1322.
7. Delmas P. D., Adami S., Strugala C. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study // *Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol.54. — P. 1838—1846.
8. Ravn P., Clemmesen B., Riis B. J., Christiansen C. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebocontrolled dose-finding study // *Bone.* — 1996. — Vol.19. — P. 527—533.
9. Chesnut III C. H., Skag A., Christiansen C. et al. Effect of oral ibandronate administration daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // *J. Bone Miner.Res.* — 2004. — Vol.19. — P.1241—1249.
10. Reginster J-Y., Adami S., Lacatos P. Et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study // *Ann.Rheum.Dis.* — 2006. — Vol.65. — P.654—661.
11. Eisman J. A., Garcia-Hernandes P. A., Ortiz-Luna G. et al. Intermittent intravenous ibandronate injections are an effective treatment option in postmenopausal osteoporosis; 2 years results from DIVA (abstract P316SA) // *Osteoporosis Int.* — 2006. — Vol. 17. — S212.
12. Cranney A., Wells G., Adachi R. Non-vertebral fracture reduction with high- versus low-dose ibandronate: meta-analysis of individual patient data // *Ann.Rheum.Dis.* — 2007. — Vol.66, Suppl.2. — P.681.
13. Harris S. T., Blumentals W. A., Miller P. D. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies // *Current Medical Res. Opinion.* — 2008. — Vol.24. — P.237—245.