

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ НА РИСК ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МУЖЧИН С ОСТЕОПОРОЗОМ

STEVEN BOONEN, M.D. PH.D, JEAN-YVES REGINSTER, M.D.PH.D,
JEAN-MARC KAUFMAN, M.D.PH.D. ET. AL.

N Engl J Med 2012;367:1714-23



Остеопороз – существенная причина заболеваемости и смертности у мужчин. Среди лиц старше 50 лет примерно 40% всех остеопоротических переломов, встречающихся в мире, приходится на мужчин. Смертность после остеопоротического перелома у мужчин выше, чем у женщин. Предыдущие исследования, включающие мужчин с остеопорозом, в основном основывались на анализе суррогатных критериев эффективности лечения, а именно на показателях минеральной плотности костной ткани (МПК) и маркерах костного обмена. При этом наблюдались недостаточные данные из двойных слепых плацебо-контролируемых или сравнительных рандомизированных исследований, где первичной точкой эффективности было влияние на переломы. Целью представляемого 2-летнего многоцентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования в параллельных группах была оценка эффективности терапии золедроновой кислотой 5 мг, вводимой один раз в год, в отношении снижения риска переломов позвонков по сравнению с плацебо.

МЕТОДЫ

В исследование включали мужчин в возрасте от 50 до 85 лет с первичным остеопорозом или остеопорозом, связанным с низким уровнем тестостерона, с показателями Т-критерия $-1,5$ или менее (основываясь на референтных значениях у мужчин, специфических для конкретной модели денситометра) в бедренной кости или шейке бедра и наличием от одного до трёх переломов позвонков малой или средней степени по критериям Genant. В исследование также включались мужчины без переломов с Т-критерием $-2,5$ или ниже в бедренной кости, шейке бедра или поясничных позвонках.

1199 мужчин (средний возраст 66 лет) были рандомизированы (1:1) в две группы исследования: группа, получавшая инфузию золедроновой кислоты ($n=588$), и группа, получавшая плацебо ($n=611$) исходно и через 12 месяцев исследования.

Первичной точкой исследования была доля пациентов с одним или более новым переломом позвонков по данным морфометрии за период 24 месяцев исследования.

Вторичными точками исследования были доля пациентов с одним или более новыми переломами позвонков за 12 месяцев; доля пациентов с одним или более новыми умеренными или тяжёлыми переломами, или с новыми переломами позвонков или с прогрессированием деформаций, усугубляющих перелом позвонков по данным морфометрии за 12 и 24 месяца; изменения роста к 12-му и 24-му месяцу исследования; время до первого клинически выраженного перелома (перелома позвонков или внепозвоночных переломов), динамика МПК поясничных позвонков, бедренной кости, шейки бедра, динамика маркеров костного обмена, а также безопасность применения препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе золедроновой кислоты 58 пациентов (9,9%) и 71 пациент (11,6%) в группе плацебо прекратили участие в исследовании. Модифицированная выборка (mITT) состояла из 553 пациентов, которые получили инфузию золедроновой кислоты (ЗОЛ), и из 574 пациентов, которые получили плацебо; у этих пациентов были оценены исходные показатели и один или более одного раза была произведена оценка эффективности терапии в течение исследования. 52 пациента (8,8%) в группе ЗОЛ и 53 пациента (8,7%) в группе плацебо не получили 2-ю инфузию.

Исходные характеристики по группам не различались. У 116 пациентов (23,4%) в группе ЗОЛ и у 149 пациентов (28,9%) в группе плацебо уровень тестостерона исходно составил менее 350 нг/дл, небольшая доля пациентов – 5,4% из

обеих групп (комбинированный показатель) имела исходно уровень тестостерона ≤ 230 нг/дл.

Доля пациентов с ≥ 1 новым переломом позвонков по данным морфометрии была статистически ниже в группе ЗОЛ по сравнению с группой плацебо – 1,6% и 4,9% соответственно ($p=0,002$), снижение абсолютного риска составило 3,3%. Снижение относительного риска переломов составило к 24 месяцам 67%. Снижение относительного риска переломов на 68% в группе ЗОЛ наблюдалось к 12 месяцу терапии ($p=0,02$). Уровень тестостерона не влиял на эффективность ЗОЛ ($p>0,8$ для взаимодействий).

У 6 пациентов (1,1%) в группе ЗОЛ и 11 пациентов (1,8%) в группе плацебо были отмечены ≥ 1 новых клинически выраженных переломов позвонков или внепозвоночных переломов в течение исследования, статистически значимой разницы не отмечено.

Доля пациентов с ≥ 1 новым умеренным или тяжёлым переломом позвонков по данным морфометрии была статистически значимо ниже в группе ЗОЛ по сравнению с группой плацебо к 12-му месяцу терапии (снижение относительного риска составило 81%; $p=0,01$) и к 24 месяцу терапии (снижение относительного риска на 63%; $p=0,03$). Сходные результаты были получены при оценке возникновения новых переломов или прогрессирования деформаций, усугубляющих перелом позвонков по данным морфометрии к 12-му месяцу терапии (снижение относительного риска составило 55%, $p=0,07$) и к 24-му месяцу терапии (снижение относительного риска на 59%; $p=0,007$).

Изменения роста от исходного уровня составило $-0,8$ мм и $-2,5$ мм к 12 месяцу ($p=0,008$) и $-2,2$ мм и $-4,5$ мм к 24-му месяцу терапии ($p=0,002$) в группе ЗОЛ и в группе плацебо, соответственно.

В группе ЗОЛ было продемонстрировано статистически значимое устойчивое повышение МПК поясничных позвонков, бедренной кости и шейки бедра за 24 месяца терапии по сравнению с группой плацебо ($p<0,05$ для всех сравнений).

Уровни маркеров костного обмена в сыворотке крови (β -СТХ, PINP и BSAP) были ниже в группе ЗОЛ по сравнению с группой плацебо во всех временных точках измерений ($p<0,001$ для всех сравнений).

Не было отмечено статистически значимой разницы между группами в отношении летальности (ЗОЛ, 2,6%; плацебо, 2,9%), серьёзных нежелательных явлений (ЗОЛ, 25,3%; плацебо, 25,2%), за исключением случаев инфаркта миокарда: ЗОЛ – 9 пациентов (1,5%); плацебо – 2 пациента (0,3%); $p=0,03$). По мнению исследователей ни один из случаев не был связан с приёмом препарата. Кардиологические серьёзные нежелательные явления были отмечены в группе ЗОЛ у 31 пациента (5,3%) и у 30 пациентов (4,9%) в группе плацебо ($p=0,79$). Пациенты, получавшие золедроновую кислоту, отмечали чаще такие нежелательные явления, как повышение температуры, миалгия, артралгия, головная боль, озноб, боль в конечностях и гриппоподобные симптомы. Не отмечено статистически значимой разницы между группами в частоте возникновения фибрилляции предсердий, нарушений сердечного ритма или нарушений функции почек. Случаев остеонекроза челюсти не наблюдалось. У двух пациентов в группе ЗОЛ и у одного пациента в группе плацебо произошли переломы бедренной кости во время исследования, но данные переломы не являлись атипичными или подвертельными.

В представленном проспективном исследовании, которое оценивало возникновение перелома как первичную конечную точку эффективности терапии мужчин с остеопорозом, было показано, что за 2-летний период ежегодное введение золедроновой кислоты 5 мг в виде внутривенной инфузии приводит к статистически значимому снижению риска новых переломов тел позвонков.