

Что мы знаем об эффективности ризедроната при остеопорозе

Н.В. Торопцова

Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, г. Москва

Остеопороз (ОП) – одно из наиболее распространенных заболеваний среди пожилых людей, для которого характерны снижение минеральной плотности и ухудшение качества кости, следствием чего является повышенная ее хрупкость. Последствия ОП в виде переломов позвонков и трубчатых костей обуславливают значительное повышение заболеваемости, инвалидности и смертности. Риск любого перелома в течение жизни составляет около 40% и эквивалентен риску возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Для женщин риск перелома бедра, наиболее грозного осложнения ОП, составляет 1:6, в то время как риск, например, рака молочной железы – 1:9 [2].

В соответствии с Международной классификацией болезней ОП относится к 13-му классу – «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани». В связи с использованием передовых, в первую очередь, радиологических методов исследования, разработкой и внедрением новых методов профилактики и лечения, а также активной и целенаправленной просветительской деятельностью Международного фонда остеопороза (IOF) и его 186 национальных обществ в 90 странах мира, в том числе в Российской Ассоциации по Остеопорозу (РАОП), социальная и медицинская значимость заболевания значительно возросли. Официальная регистрация заболеваемости ОП началась в РФ с 1999 г., а за прошедшие 10 лет (1999–2008 гг.) общее число зафиксированных случаев ОП среди взрослых жителей России увеличилось почти в 4 раза (с 31 500 человек в 1999 г. до 115 530 человек в 2008 г.). Существенное влияние на частоту выявления болезни оказало улучшение технической базы для диагностики, а именно, поставка в медицинские учреждения костных денситометров, что позволило измерять минеральную плотность костной ткани (МПК) и устанавливать диагноз ОП.

ОП развивается постепенно и клинически нередко выявляется уже после переломов, что послужило основанием называть его «скрытой эпидемией». Следует отметить, что частота ОП повышается с возрастом, поэтому наблюдаемое в последние десятилетия увеличение продолжительности жизни в развитых странах и связанный с ним быстрый рост числа пожилых людей, особенно женщин, ведет к нарастанию частоты этого заболевания, делая его одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире.

В 2005 г. эксперты РАОП, специалисты различных областей медицины, разработали клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению ОП, включая глюкокортикоидный ОП, а в 2009 г. они были переработаны и дополнены [3]. Рекомендации ранжированы по единой международной системе уровней доказательности. Несмотря на общие рекомендации, лечение ОП у конкретного больного нередко трудная задача и зависит как от интерпретации врачом состояния больного, так и от готовности пациента к длительной терапии. Оказание медицинской помощи больным ОП проводят на амбулаторном этапе, лечение и наблюдение длительное, в течение нескольких лет, при выявлении вторичных причин возможного развития ОП пациента следует направлять на консультацию к специалисту (ревматологу, эндокринологу и др.).

Лечение ОП включает в себя как нефармакологические способы вмешательства, так и лекарственную терапию.

Медикаментозное лечение ОП является непростой задачей, особенно когда в анамнезе уже имеются переломы различной локализации, должно быть длительным, в связи с чем идет постоянный поиск высокоэффективных и недорогих препаратов. В настоящее время спектр лекарственных средств для лечения и профилактики ОП значительно расширился, их применение снижает риск отдельных переломов на 20–70%. Препаратами первого выбора патогенетической терапии являются азотсодержащие бисфосфонаты (БФ), в основе их механизма действия лежит подавление процессов резорбции остеокластами и восстановление процессов метаболизма костной ткани до предменопаузального уровня, что предотвращает микроархитектурные нарушения и потерю костной ткани. Сегодня в РФ уже достаточно хорошо известны врачам три препарата этого класса – алендронат, ибандронат и золедроновая кислота. Однако во всем мире, наряду с этими препаратами, широко применяется еще один препарат этого класса, который наряду с алендронатом является «золотым стандартом» лечения ОП – это ризедронат.

Эффективность применения ризедроната у больных ОП была доказана в ходе проведения нескольких рандомизированных клинических двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (РКИ). Так, в двух 3-летних РКИ у 3684 женщин в постменопаузе с установленным остеопорозом и переломами позвонков в анамнезе ризедронат назначали ежедневно в дозах 2,5 мг или 5,0 мг одновременно с 1000 мг кальция и 500 МЕ витамина D. Уже через год лечения частота новых переломов позвонков снизилась при приеме 5,0 мг на 61–65%, а через 3 года это снижение также оставалось на достаточно высоком уровне – 41–49% по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Частота периферических переломов в течение 3 лет терапии также уменьшилась на 33–39% [4, 5]. Прием ризедроната уже в течение первых 6 мес привел к достоверному повышению МПК в поясничном отделе позвоночника, а через 3 года лечения прирост минеральной плотности составил +5,9% в позвоночнике, +6,4% – в области большого вертела бедренной кости, +3,1 – в шейке бедра, +2,1% – в дистальном отделе предплечья по сравнению с приростом МПК в контрольной группе ($p < 0,001$).

На биопсийном материале при гистологическом исследовании не было выявлено нарушения процессов минерализации кости, а также повреждения костного мозга при приеме 5,0 мг ризедроната. Основываясь на результатах гистоморфометрического анализа, было установлено, что прием данного препарата снижал костный обмен почти на 50% по сравнению с таковым при приеме плацебо. Прием ризедроната приводил к положительному балансу на уровне единицы ремоделирования, в результате чего отмечалось увеличение толщины кортикального слоя (+20%), в то время как в группе плацебо наблюдалась отрицательная динамика (-11%) через 3 года лечения [5].

Переносимость препарата была удовлетворительная, при этом следует отметить, что частота нежелательных явлений (НЯ), связанных с поражением верхних отделов пищеварительного тракта (ПТ), была схожей во всех трех группах наблюдения. Большинство НЯ были легкой или средней

степени тяжести, притом, что у 35% включенных в исследование больных в анамнезе были зафиксированы заболевания ПТ [5]. Не было отмечено увеличения количества данных НЯ у больных, получавших в качестве сопутствующего лечения нестероидные противовоспалительные препараты и аспиринсодержащие препараты. При гастродуоденальной эндоскопии у больных, получавших в течение 3 лет ежедневно ризедронат, изменения в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке были схожими с таковыми при приеме плацебо [6].

В опубликованном в 2008 г. систематическом обзоре [7] проведена оценка эффективности ризедроната на снижение риска переломов на основе пяти мета-анализов, объединивших в целом десять РКИ, и четырнадцать РКИ, не вошедших ни в один из этих мета-анализов. Объединенный анализ данных мета-анализов показал снижение риска переломов позвонков у женщин в постменопаузе через год лечения 2,5 мг/сут и 5 мг/сут ризедроната по сравнению с плацебо на 47% (95% ДИ – 23%; 63%) и 62% (95% ДИ – 44%; 75%) соответственно. В шести исследованиях, не включенных в мета-анализы, переломы были первичной точкой оценки. Значительное снижение риска переломов позвонков и периферических переломов при лечении ризедронатом по сравнению с плацебо показано в четырех из этих исследований, проведенных на популяции с высоким риском переломов [8–11]. В одном РКИ, в котором участвовали военнослужащие молодого возраста, не выявлено снижение риска стресс-переломов при профилактическом приеме ризедроната по сравнению с плацебо [12].

Кроме того, опубликовано 3 РКИ по сравнению различных доз ризедроната. Риск переломов не различался между группами. Однако переломы в этих исследованиях оценивали как НЯ (вторичная точка оценки), а размер выборки не позволил определить различий между группами. В исследованиях, в которых проводили оценку переломом как первичной точки, но не сравнение различных доз ризедроната в рамках одного исследования, установлено снижение риска всех переломов, периферических переломов и переломов бедра при приеме 2,5 мг/сут и снижение риска переломов позвонков при приеме препарата в дозах 5,0 мг/сут и 35 мг/нед по сравнению с плацебо [7].

Эффективность ризедроната относительно снижения риска переломов у женщин в постменопаузе с остеопенией (МПК по Т-критерию от -1 до -2,5SD) и без предшествующих деформаций позвонков была выявлена при проведении ретроспективного анализа 4 РКИ. Было обнаружено, что прием 5,0 мг ризедроната в течение 3 лет уменьшал риск любых переломов (позвонков и периферических) на 73% (ОР=0,27, 95% ДИ – 0,090,83, $p=0,023$), а при раздельном анализе это снижение составляло для переломов позвонков – 56% ($p=0,249$), для периферических переломов – 99% (ОР=0,09, 95% ДИ – 0,01–0,71, $p=0,022$) [13].

Изучение последствия ризедроната в течение года после прекращения приема препарата хотя и продемонстрировало снижение МПК в позвоночнике и шейке бедренной кости у пациенток, однако минеральная плотность в этих регионах оставалась достоверно выше этих показателей при включении в исследование и выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$). Также было отмечено увеличение уровней маркеров костного обмена до показателей в контрольной группе, выявленных через год после отмены плацебо. Однако, несмотря на эти «негативные» данные, риск переломов позвонков оставался низким и был на 46% ниже в группе, получавшей в течение 3 лет ризедронат, по сравнению с группой плацебо (ОР=0,54, 95% ДИ – 0,34–0,86, $p=0,009$) [14].

На сегодняшний день имеются данные длительного приема ризедроната (5 и 7 лет) в ходе продления 3-летнего РКИ.

Так, 265 женщин принимали ризедронат ($n=135$) или плацебо ($n=130$) в течение 5 лет, при этом конечными точками исследования были не только динамика МПК и маркеров костного обмена, но и переломы [15]. Риск переломов позвонков в группе, получавшей исследуемый препарат, был значимо снижен на 59% (95% ДИ – 19–79%, $p=0,01$), в то же время снижение риска периферических переломов составило 41%, однако из-за небольшого количества произошедших переломов этот показатель не достиг уровня статистической достоверности. Через 5 лет на фоне лечения был отмечен дальнейший прирост МПК в позвоночнике, который составил 9,3%, в области шейки бедра – +2,2%, а большого вертела – +5,7%, в то время как в группе плацебо отмечалась потеря костной массы. Ризедронат привел к снижению уровня маркеров костной резорбции уже через 3 мес лечения, и это снижение было стабильным в течение всего 5-летнего периода лечения. Кроме того, через 6 мес терапии было зафиксировано и снижение маркеров костеобразования в группе лечения и составило 18,4% к 5-у году наблюдения. Во второй фазе продления (6–7-й год) принимали участие всего 164 женщины, а закончили его 136 человек, при этом все пациенты получали ризедронат, включая группу плацебо. В течение этого периода отмечали дальнейшее повышение МПК (например, в позвоночнике оно составило 11,5%), маркеры костного обмена оставались на предменопаузальном уровне, а частота переломов позвонков не отличалась от таковой в первой фазе продления (6%), что демонстрирует отсутствие снижения эффективности в отношении риска переломов по сравнению с 4–5-м годом наблюдения. В тоже время отмечалось достоверное снижение риска переломов позвонков и во второй группе, которая начала принимать ризедронат только через 5 лет наблюдения ($p=0,007$) (рисунок) [16].

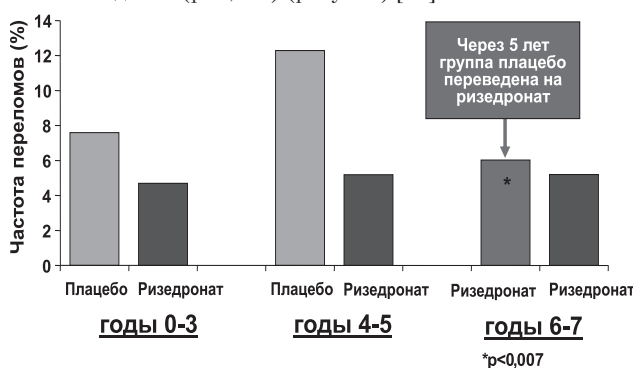


Рисунок 1. Влияние ризедроната на риск переломов позвонков: результаты 7-летнего исследования

Несколько плацебо-контролируемых РКИ посвящено эффективности ризедроната при глюкокортикоидном остеопорозе. В наиболее крупном из них (509 больных) продемонстрировано снижение риска переломов позвонков через 12 мес на 58% и на 70% при приеме 2,5 мг/сут и 5 мг/сут соответственно по сравнению с плацебо [17].

В 2008 г. опубликован систематический обзор Кокрановской электронной библиотеки, оценивший эффективность ризедроната в дозе 5 мг/сут по сравнению с плацебо у женщин в постменопаузе. В мета-анализ включены 7 РКИ (14 049 женщин). При первичной профилактике не было выявлено влияния ризедроната на риск развития переломов позвонков и периферических переломов. При вторичной профилактике показано снижение относительного риска переломов позвонков на 39% (ОР=0,61, 95% ДИ – 0,50; 0,76) со снижением абсолютного риска на 5%. Отмечено значимое снижение относительного риска периферических переломов на 20% (ОР=0,80, 95% ДИ – 0,72; 0,90) со снижением

абсолютного риска на 2%, а риска перелома бедра – на 26% (ОР=0,74, 95% ДИ – 0,59; 0,94) со снижением абсолютного риска на 1%. При объединении исследований по первичной и вторичной профилактике снижение риска переломов оставалось значимым как для переломов позвонков (ОР=0,63, 95% ДИ – 0,51; 0,77), так и для периферических переломов (ОР=0,80, 95% ДИ – 0,72; 0,90). Ни в одном из проанализированных исследований не было определено значимых различий по НЯ между группами. Однако по данным наблюдения возможен риск повреждений верхних отделов ПТ и в крайне малом числе случаев – остеонекроза челюсти [18].

И еще одна работа по изучению эффективности ризедроната в отношении периферических переломов и, в частности, переломов бедра, была проведена в ходе наблюдательного исследования в течение первого года лечения в реальной клинической практике. Одновременно изучалась по тем же параметрам и эффективность хорошо известного в России препарата алендроната [19]. Для этого были сформированы 2 когорты женщин в возрасте 65 лет и старше, одна из них составила 12 215 человек, принимавших 35 мг ризедроната 1 раз в неделю, вторая (21 615 пациенток) – 70 мг алендроната по той же схеме. Частота периферических переломов была на 18% ниже среди лиц, получавших ризедронат (2,0%), по сравнению с принимавшими алендронат (2,3%), а переломов бедра – ниже на 43% (0,4% и 0,6% соответственно). Авторы не исключают влияния возможных систематических ошибок, которые встречаются при проведении такого рода исследований, например, в данном случае изначально когорты различались по ряду входящих характеристик, которые могли впоследствии привести к различиям в частоте переломов. Поэтому была проведена дополнительная статистическая обработка полученного материала, исключены из анализа пациентки с факторами риска, которые могли повлиять на частоту переломов. В конечном счете результаты исследования не претерпели значимых изменений, а выводы этой работы остались прежними.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности ризедроната в лечении остеопороза, снижении риска переломов и вполне удовлетворительной переносимости.

Ризедронат необходимо принимать натощак сразу после подъема с постели, таблетку нужно запивать 1 стаканом чистой воды, а после приема следует находиться в вертикальном положении (сидя или стоя), в течение как минимум 30 мин. БФ могут вызывать побочные эффекты, связанные с поражением ПТ, а также головную боль, боль в мышцах и костях, снижение уровня кальция и фосфора в сыворотке крови, в редких случаях – сыпь и эритему. Соблюдение рекомендаций по приему препарата значительно снижает риск возникновения желудочно-кишечных НЯ. Противопоказания к их назначению: гиперчувствительность к препарату, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин), гипокальциемия, беременность и грудное вскармливание, детский возраст. Следует помнить, что прием препаратов, влияющих на патогенез ОП, в частности БФ, должен проходить на фоне достаточного поступления кальция и витамина D с пищей или в виде лекарственных средств.

Оригинальный ризедронат зарегистрирован в России еще в 2001 г., однако в аптечной сети его нет. В 2010 г. зарегистрирован генерический ризедронат производства фирмы

«Зентива» (Чешская Республика), 35 мг 1 раз в неделю. Проведенные исследования по сопоставимости действия этих двух препаратов *in vitro* и *in vivo* показали их биоэквивалентность в отношении фармакокинетики и биодоступности. Таким образом, сегодня в России расширен ассортимент препаратов, с успехом применяющихся во всем мире для лечения ОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002. 359:1929–1936.
2. Cumming S.R., Melton L.J. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002. 359:1761–1767.
3. Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение» (под ред. проф. Л.И. Беневоленской и проф. О.М. Лесняк). ГЭОТАР-Медиа. Москва. – 2009. – 272 с.
4. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K. 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.
5. Reginster J.Y., Minne H.W., Sorensen O.H. and VERT Study Group. «Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established post-menopausal osteoporosis». *Osteoporos Int*. 2000. 11:83–91.
6. Lanza F.L., Rack M.F., Li L. et al. «Placebocontrolled, randomized, evaluator-blinded endoscopy study of risedronate vs. aspirin in healthy postmenopausal women». 2001.2. S227.
7. 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.
8. Sato Y., Kanoko T., Satoh K., et al. The prevention of hip fracture with risedronate and ergocalciferol plus calcium supplementation in elderly women with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2005. 165 (15): 1737–42.
9. Sato Y., Iwamoto J., Kanoko T. et al. Rise-dronate therapy for prevention of hip fracture after stroke in elderly women. *Neurology* 2005. 64 (5): 811–6.
10. Palomba S., Orio F.Jr., Manguso F. et al. Efficacy of risedronate administration in osteoporotic postmenopausal women affected by inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int*. 2005. 16 (9): 1141–9.
11. Sato Y., Iwamoto J., Kanoko T. et al. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med*. 2005. 165 (15): 1743–8.
12. Milgrom C., Finestone A., Novack V. et al. The effect of prophylactic treatment with risedronate on stress fracture incidence among infantry recruits. *Bone*. 2004. 35 (2): 418–24.
13. Siris E.S., Simon J.A., Barton I.P. et al. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int*. 2008. 19: 681–686.
14. Watts N.B., Chines A., Olszynski W.P. et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int*. 2008. 19: 365–372.
15. Sorensen O.H., Crawford G.M., Mulder H. et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone*. 2003. 32 (2): 120–126.
16. Mellstrom D.D., Sorensen O.H., Goemaere S. et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004. 75: 462–468.
17. Wallach S., Cohen S., Reid D.M. et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*. 2000. 67 (4): 277–85.
18. 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.
19. Silverman S.L., Watts N.B., Delmas P.D. 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.

(Опубликовано – Эффективная фармакотерапия в эндокринологии, сентябрь, 2010)