

Л.П. Евстигнеева, О.М. Лесняк  
ГОУ ВПО Росздрава УГМА, Екатеринбург

## ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА: СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО И АБСОЛЮТНОГО РИСКА

**Контакты:** Ольга Михайловна Лесняк [lesnyak@sky.ru](mailto:lesnyak@sky.ru)  
**Contact:** Olga Mikhailovna Lesnyak [lesnyak@sky.ru](mailto:lesnyak@sky.ru)

Основными задачами лечения остеопороза (ОП) являются нормализация процесса костного ремоделирования, в первую очередь подавление усиленной костной резорбции и стимуляция сниженного костеобразования, что приводит к увеличению минеральной плотности кости, улучшению состояния кости и снижению риска новых переломов. При этом эффективность препарата определяется как локализацией предотвращенных переломов, так и величиной снижения риска переломов. Очевидно, что от антиостеопоротического препарата ожидают снижения риска переломов тех локализаций, которые имеют наиболее драматические медико-социальные последствия: позвонков и проксимального отдела бедра. Обычно снижение риска переломов на фоне лечения представляется в виде относительного риска (ОР), который определяется путем сопоставления частоты переломов в группе лечения с группой контроля (плацебо) и выражается в долях или процентах. ОР показывает, во сколько раз изменилась вероятность исхода.

**Исходы в осн. гр. (%)**

$$ОР = \frac{\text{Исходы в осн. гр. (\%)}}{\text{Исходы в контр. гр. (\%)}}$$

**Исходы в контр. гр. (%)**

На следующем этапе определяется снижение относительного риска (СОР), которое обычно приводится для демонстрации эффективности лечения. СОР — это уменьшение исходного риска в группе вмешательства.

**Исходы в контр. гр. (%) — Исходы в осн. гр. (%)**

$$СОР = \frac{\text{Исходы в осн. гр. (\%)}}{\text{Исходы в контр. гр. (\%)}}$$

**Исходы в контр. гр. (%)**

или  $СОР = 1 - ОР$ .

В настоящее время имеется целый арсенал препаратов для лечения ОП, показавших снижение ОР переломов позвонков до 70% и перелома проксимального отдела бедра (ППОБ) до 51% [1, 2]. Вместе с тем цифры, отражающие снижение ОР, несут лишь частичную информацию. Следующие рассуждения демонстрируют необходимость учета дополнительной информации для выбора препарата и принятия решения о назначении лечения.

Рассмотрим пример. В исследовании WHI (конъюгированные экин-эстрогены в сочетании с медроксипрогестерона ацетатом в лечении женщин в постменопаузе) продолжительностью 5,2 года [3] было показано снижение ОР ППОБ на 34%. В исследовании TROPPOS (стронция ранелат в предотвращении внепозвоночных переломов) [4] через 3 года лечения получено статистически значимое снижение ОР ППОБ на 36%. Какие практические выводы может сделать врач? Действительно ли препараты равно эффективны? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо рассчитать дополнительные показатели: снижение абсолютного риска (САР) и число

больных, которых надо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (ЧБНЛ). ЧБНЛ является числом, обратным САР [5]. Следует обратить внимание, что при расчете всех показателей за частоту исходов принимается число пациентов с неблагоприятным исходом за определенное время (например, число пациентов с переломами позвонков, а не число случаев переломов позвонков в исследуемой популяции). САР — показатель того, на сколько изменилась частота исхода или терапевтическая польза:

$САР = \text{Исходы в осн. гр. (\%)} - \text{Исходы в контр. гр. (\%)}$

ЧБНЛ (NNT — number needed to treat) — это число больных, которых надо лечить, чтобы предотвратить 1 неблагоприятный исход:

$$ЧБНЛ = \frac{1}{САР}$$

СОР на 34 и на 36% — это относительные величины, которые, как правило, используются для представления результатов исследований и демонстрации эффективности терапии. В данном случае ОР ППОБ в исследовании WHI на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ) по сравнению с плацебо составил 0,66 (95% ДИ 0,45; 0,98), СОР — соответственно  $1 - ОР = 0,34$ , или 34%. САР и ЧБНЛ не представлены в результатах исследования, но их можно легко посчитать. В исследование WHI было включено 16 608 женщин (8506 получали ЗГТ, 8102 женщины получали плацебо). После 5,2 года лечения число случаев ППОБ в основной группе составило 44 (0,52%), в контрольной группе — 66 (0,81%). Следовательно,  $САР = 0,81 - 0,52 = 0,29\%$ . Соответственно  $ЧБНЛ = 1/0,0029 = 345$  человек.

Сравним с результатами исследования TROPPOS [4]. В исследование включено 5091 человек. Популяция высокого риска со значениями Т-критерия в шейке бедра  $\leq -2,4$  в возрасте  $\geq 74$  лет составила 1977 человек. Из них ППОБ случились у 4,3% из 982 человек, получавших стронция ранелат, и у 6,4% из 995 получавших плацебо. Относительный риск составил 0,64 (95% ДИ 0,412; 0,997), что соответствует снижению ОР в группе лечения на 36%. При этом  $САР = 6,4 - 4,3 = 2,1\%$ ;  $ЧБНЛ = 1/0,021 = 48$ .

САР еще называют терапевтической пользой от лечения, поскольку этот показатель отражает, насколько конкретно ниже риск перелома у пациентов, принимавших лечение, по сравнению с контролем (плацебо). Внимательное рассмотрение результатов испытания ЗГТ и стронция ранелата свидетельствует о том, что САР (или терапевтическая польза) от ЗГТ минимально и составляет всего 0,29%, тогда как этот же показатель на фоне лечения стронция ранелатом был в 10 раз выше и составил 2,1%. Точно так же существенно различались

ЧБНЛ. Более эффективно лечение, ЧБНЛ при котором ниже (стронция ранелат).

Таким образом, расчет абсолютных показателей принципиально меняет выводы, сделанные на основании относительных показателей. Безусловно, сравнивать эффективность ЗГТ и стронция ранелата в лечении ОП было бы некорректно, поскольку показания для их назначения разные, так же как разными были и представленные в исследованиях популяции: гетерогенная популяция с небольшим количеством женщин с постменопаузальным ОП в исследовании WHI и популяция высокого риска ППОБ в исследовании TROPUS. Именно эти соображения и расчеты отражены в российских клинических рекомендациях, где ЗГТ позиционируется как средство профилактики ОП, а стронция ранелат — как препарат первой линии для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе [6].

Другой показательный пример: действие одного и того же препарата, но в разных популяциях, а именно — эффективность препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub> в профилактике ППОБ. Проанализируем результаты двух испытаний. В исследовании М.С. Шарпу и соавт. [7] препараты кальция в дозе 1000—2000 мг/сут и витамин D<sub>3</sub> в дозе 800 МЕ/сут в течение 3 лет принимали 1176 женщин. Группу контроля составили 1127 женщин. За период наблюдения ППОБ случились у 137 (11,65%) человек в основной и 178 (15,79%) женщин из контрольной группы. САР составило 4,14%, ЧБНЛ—24, СОР — 29%. В исследовании R.D. Jackson и соавт. [8] участвовало 36 282 женщины, из которых половина принимали кальций в дозе 1000 мг/сут и витамин D<sub>3</sub> в дозе 400 МЕ/сут. ППОБ наблюдались у 175 (0,96%) женщин основной и у 199 (1,1%) женщин контрольной группы. САР=0,14%, ЧБНЛ—714, СОР при этом составило 12%.

В чем причина столь большой разницы? Конечно, одной из причин может быть разница в дозах витамина D. Однако большое значение имеет и различие изучавшихся популяций. В первом случае это — пожилые жители домов престарелых (средний возраст — 84±6 лет), имеющие, как известно, наиболее высокий риск дефицита витамина D. И действительно, многие из участников данного испытания имели такой дефицит и, как следствие, повышенный уровень паратиреоидного гормона. Во втором случае — это живущие вне домов престарелых лица более молодого возраста (средний возраст — 62,4±7,0 года). В обоих случаях судить об исходном риске (высок ли риск перелома без лечения) можно по показателям частоты ППОБ в группе плацебо. В первом исследовании она равна 15,79%, что значительно превышает аналогичный показатель из второго исследования (1,1%). При низком исходном риске, например 1%, даже эффективный препарат патогенетического действия, который снижает ОР в 2 раза, может уменьшить частоту ППОБ только на 0,5%. Следовательно, в популяции с низким риском изучаемых исходов САР не может быть большим, а ЧБНЛ не может быть маленьким.

Завершая анализ двух исследований витамина D, следует сделать вывод, что он эффективнее в более высоких дозах (800 МЕ) и у людей более старшего возраста, имеющих риск дефицита витамина D. Это также нашло отражение в российских национальных клинических рекомендациях, где сказано, что в настоящее время нет достаточных оснований для рекомендаций комбинированного приема кальция и витамина D в качестве монотерапии при лечении

ОП, за исключением мужчин и женщин старше 65 лет, у которых имеются факторы риска гиповитаминоза D [6].

В настоящее время патогенетическое лечение ОП представлено целым спектром препаратов, эффективность которых доказана в крупных многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях. Основные результаты исследований продолжительностью ≥3 лет представлены в табл. 1 (эффективность в отношении предотвращения переломов позвонков) и табл. 2 (эффективность в отношении предотвращения ППОБ). Как видно из таблицы, ЧБНЛ для предотвращения переломов позвонков колеблется от 9 для стронция ранелата [9] до 21 для ибандроната [10] и кальцитонина [11]. Для предотвращения ППОБ данный показатель колеблется от 48 для стронция ранелата [4] до 91 для алендроната [1] и золендроната [2].

При проведении прямых сравнений ЧБНЛ следует помнить, что исследования проводились в популяциях, не идентичных по риску переломов. Так, например, в исследованиях, доказавших эффективность препаратов в предотвращении переломов позвонков (см. табл. 1), участвовали женщины старших возрастных групп, у большинства из которых на момент включения в исследование имелись переломы позвонков. Тем не менее риск переломов позвонков в группе плацебо колебался между разными исследованиями от 9,6 до 32,8%, что говорит о разном влиянии известных и неучтенных факторов в суммарном риске переломов позвонков. Соответственно, сравнивать ЧБНЛ для разных препаратов можно, лишь учитывая исходный риск изучаемых осложнений (в данном случае — переломов), судить о котором можно по переломам в контрольной группе. Как правило, при высокой частоте переломов наблюдаются большие значения показателя САР и меньшие — ЧБНЛ. Например, при анализе эффективности стронция ранелата в зависимости от наличия переломов позвонков в анамнезе показано САР на 10,7% (с 25,2 до 14,5%) среди женщин, имеющих в анамнезе перелом позвонка, и на 6,9% (с 14,4 до 7,5%) среди женщин без переломов позвонков на момент начала исследования. При этом частота переломов позвонков в группе плацебо (в первом случае 25,2%, во втором — 14,4%) свидетельствует об увеличении риска переломов позвонков при наличии таковых в анамнезе на начало исследования [12].

ЧБНЛ — это самый наглядный показатель для использования врачами и принятия решения. Но какое значение ЧБНЛ является оптимальным? Однозначного ответа на этот вопрос нет. ЧБНЛ зависит от изменения абсолютного риска развития неблагоприятного клинического исхода (в нашем случае — перелома) на фоне лечения и от эффективности лечения. Другими словами, чем больше исходный риск и чем эффективнее вмешательство, тем ниже будет ЧБНЛ. Для более редких исходов ЧБНЛ будет всегда больше, чем для более частых исходов (как пример — закономерно более высокие показатели ЧБНЛ для предотвращения ППОБ, чем для предотвращения переломов позвонков). При одинаковом исходном риске ЧБНЛ свидетельствует об эффективности препарата (меньше ЧБНЛ — эффективнее препарат). Значение ЧБНЛ, при котором целесообразно начать лечение, зависит от ряда показателей: опасности осложнений, которые наступят, если не лечить, стоимости лечения этих осложнений, тяжести и осложнений самого лечения, отношения пациентов к самой болезни и к ее осложнениям [5]. Безусловно, пороговое значение ЧБНЛ, при котором следует начать лечение

Таблица 1

Снижение относительного и абсолютного риска переломов позвонков по результатам многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований продолжительностью  $\geq 3$  лет

Препарат	Исследование	Число пациентов (плацебо/лечение)	Популяция	Относительный риск (ОР), снижение относительного риска (СОР)	Снижение абсолютного риска (САР), число больных, которых надо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (ЧБНЛ)
Алендронат [10]	FIT VFA	965/981	Средний возраст 71 год. Переломы позвонков у 100%. Т-критерий в шейке бедра $< -2,1$	ОР=0,53 СОР=47%	САР=15—8=7% ЧБНЛ=15
Ибандронат [8]	BONE	975/977	Средний возраст 69 лет. Переломы позвонков у 94%. Т-критерий в поясничных позвонках $\leq -2,0$	ОР=0,38 СОР=62%	САР=9,6—4,7=4,9% ЧБНЛ=21
Золендронат [11]	HORIZON	3861/3875	Средний возраст 73 года. Переломы позвонков у 64,2%. Т-критерий в шейке бедра $\leq -2,5$ или $\leq -1,5$ при наличии переломов позвонков	ОР=0,30 СОР=70%	САР=10,9—3,3=7,6% ЧБНЛ=14
Стронция ранелат [7]	SOTI	719/723	Средний возраст 69,4 года. Переломы позвонков у 100%. Т-критерий в шейке бедра $-2,8$ , в поясничных позвонках $-3,5$	ОР=0,59 СОР=41%	САР=32,8—20,9=11,9% ЧБНЛ=9
Кальцитонин [9]	PROOF	270/287*	Средний возраст 69 лет. У 79% — переломы позвонков	ОР=0,67 СОР=33%	САР=15,6—10,8=4,8% ЧБНЛ=21

Примечание. \*— 59% пациентов досрочно выбыли из исследования.

Таблица 2

Снижение относительного и абсолютного риска переломов проксимального отдела бедра по результатам многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований продолжительностью  $\geq 3$  лет

Препарат	Исследование	Число пациентов (плацебо/лечение)	Популяция	Относительный риск (ОР), снижение относительного риска (СОР)	Снижение абсолютного риска (САР), число больных, которых надо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (ЧБНЛ)
Алендронат [10]	FIT VFA	1005/1022	Средний возраст 71 год. Переломы позвонков у 100%. Т-критерий в шейке бедра $< -2,1$	ОР=0,49 СОР=51%	САР=2,2—1,1=1,1% ЧБНЛ=91
Золендронат [11]	HORIZON	2853/2822	Средний возраст 65—89 лет. Т-критерий в шейке бедра $\leq -2,5$ или $\leq -1,5$ и переломы позвонков	ОР=0,59 СОР=41%	САР=2,5—1,4=1,1% ЧБНЛ=91
Стронция ранелат [2]	TROPOS	995/982	Средний возраст 79,9 года. Переломы в анамнезе у 58,1%. Т-критерий в шейке бедра $\leq -2,4$	ОР=0,64 СОР=36%	САР=6,4—4,3=2,1% ЧБНЛ=48

для предотвращения такого грозного осложнения, как ППОБ, должно быть больше, чем пороговое значение ЧБНЛ для предотвращения перелома позвонка или лучевой кости. Это связано не только с разной частотой данных исходов, но и с тяжестью последствий таких переломов и с соответствующим отношением пациентов к последствиям этих переломов: с учетом драматичных последствий ППОБ даже небольшое САР важно и для пациента, и для врача (ЧБНЛ от 48 до 91). Другое дело — обезболивающий препарат. Например, для трамадола по сравнению с плацебо ЧБНЛ для 50% снижения интенсивности

боли, равное 3,8, — хороший результат, свидетельствующий об эффективности трамадола [13]. ЧБНЛ, измеряемое десятками пациентов, в этой ситуации не впечатлило бы ни врача, ни больного.

Заканчивая тему о величине ЧБНЛ, следует заметить, что, назначая какой-либо препарат для лечения ОП, мы помогаем не одному из многих, а каждому пациенту, так как у каждого пациента будет происходить прирост минеральной плотности костной ткани и уменьшаться вероятность возможных переломов различных локализаций. При этом при увеличении дли-

тельности лечения и хорошей приверженности пациента проводимому лечению величина эффекта будет постепенно нарастать.

Таким образом, при анализе результатов исследования эффективности лекарственных препаратов и выборе

способа лечения для пациента врач должен ориентироваться не только на показатель СОР, но и на другие показатели — САР и ЧБНЛ, которые позволяют дать более объективную и разностороннюю оценку и провести сравнение с другими способами лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996;348:1535—41.
2. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809—22.
3. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321—33.
4. Reginster J.Y., Seeman E., De Vernejoul M.C. et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocr* 2005;90:2816—22.
5. Власов В.В. Эпидемиология: Учеб. пособие для вузов. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004;464 с.
6. Остеопороз. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 272 с.
7. Chapuy M.C., Arlot M.E., Delmas P.D., Meunier P.J. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Brit Med J* 1994;308(6936):1081—2.
8. Jackson R.D., LaCroix A.Z., Gass M. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354(7):669—83.
9. Meunier P.J., Roux C., Seeman E. et al. The effects of Strontium Ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459—68.
10. Chesnut C.H. III, Skag A., Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1241—9.
11. Chesnut C.H. III, Silverman S., Andriano K. et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *PROOF Study Group. Am J Med* 2000;109:267—76.
12. Roux C., Reginster J.Y., Fechtenbaum J. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006;21(4):536—42.
13. Duehmke R.M., Hollingshead J., Cornblath D.R. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 3; Art. No.: CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub3.

Поступила 25.11.10