

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ ИБАНДРОНАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

*Н.В. Торонцова, Л.И. Беневоленская, О.А. Никитинская, Н.В. Демин
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Резюме

Цель. Изучить эффективность и безопасность ибандроната, высокоактивного азотсодержащего бисфосфоната, в течение 3-х летнего лечения больных с постменопаузальным остеопорозом при использовании различных доз и режимов приема препарата.

Материал и методы. Работа выполнена в рамках многоцентрового, двойного слепого, плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования (BONE study). Отобраны 85 жен. 55-80 лет с продолжительностью постменопаузы 5 и более лет, имевших от одного до четырех переломов позвонков и показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) по Т-счету от -2,0 до -5,0 SD. Пациентки были случайно разделены на три группы: 1 - плацебо; 2 - 2,5 мг ибандроната ежедневно; 3 - прерывистый курс - 20 мг через день в течение первых 24 дней (12 доз) каждые 3 мес.

Результаты. Через 3 года в группах лечения 2,5 мг ежедневно и 20 мг прерывистыми курсами относительно группы плацебо получено значимое увеличение МПКТ в различных областях измерения: в поясничном отделе позвоночника оно составило 5,9% и 5,8% соответственно ($p < 0,01$); в шейке бедренной кости - 2,0% и 1,9% соответственно, а в общем показателе бедренной кости - 3,3% ($p < 0,01$) и 2,2%. Побочные реакции на лечение были сходны с эффектом плацебо, что свидетельствовало о достаточно хорошей переносимости препарата.

Ключевые слова: остеопороз, ибандронат, рандомизированное контролируемое исследование

В течение последнего десятилетия бисфосфонаты (БФ) заняли ведущее место в лечении и профилактике остеопороза (ОП) [1, 2]. БФ относятся к дифосфоновым кислотам и являются синтетическими аналогами пирофосфатов, но отличаются от них заменой центрального атома кислорода на углерод: Р-С-Р вместо Р-О-Р связи. Кроме того, в структуре БФ имеются два радикала (боковые цепи): R1 - OH - группа, увеличивающая физико-химическое связывание БФ с гидроксиапатитом, и R2, определяющая биологическое действие БФ на клетки. Ибандронат относится к азотсодержащим в R2 боковой цепи БФ, его антирезорбтивная активность в 10 раз выше, чем у алендроната. Способность ибандроната к подавлению костной резорбции была изучена на крысах. Выявленный на этой модели отчетливый дозозависимый эффект и отсутствие нарушений минерализации при использовании препарата позволило еще в 1991 г говорить о потенциальной возможности его клинического применения [12]. Затем был проведен целый ряд клинических многоцентровых исследований по изучению влияния различных доз ибандроната на минеральную плотность костной ткани (МПКТ), уровень биохимических маркеров, риск развития новых переломов и переносимость препарата, продемонстрировавших высокую эффективность и безопасность препарата.

Целью настоящего исследования было изучить эффективность и безопасность различных доз ибандроната в течение 3-х летнего лечения больных с постменопаузальным ОП, применяя его ежедневно или прерывистым курсом с интервалами между лечением более двух месяцев.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках многоцентрового, двойного слепого, плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования (Ш фаза), проведенного в 73 странах Европы и Северной Америки (BONE study).

Нами были отобраны 85 жен. 55-80 лет с продолжительностью постменопаузы 5-ть и более лет, имевших от одного до четырех переломов позвонков и низкие показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) по Т-счету (от -2,0 до -5,0 SD). Критериями исключения были: заболевания, влияющие на костный метаболизм; терапия препаратами, влияющими на костный обмен, в течение последних 6 мес. (глюкокортикоиды, эстрогены, кальцитонин, циклоспорин); предыдущее лечение каким-нибудь из БФ; лечение фторидами в течение последнего года; тяжелое нарушение функции почек; противопоказания для лечения кальцием и витамином D; гиперкальциемия; "аспиринная" астма. Все женщины подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Пациентки были случайно разделены на три группы: 1 группа (29 чел.) - получала плацебо; 2-ая (28 чел.) - 2,5 мг ибандроната ежедневно; 3-я (28 чел.) - прерывистый курс - 20 мг через день в течение первых 24 дней (всего 12 доз) каждые 3 мес. Препарат принимался утром натощак за 1 час до завтрака и запивался целым стаканом воды, после чего пациентки не должны были ложиться. Все участницы исследования ежедневно получали 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D3.

Всем пациенткам проводилась денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Hologic 4500 A и рентгеноморфометрия грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции исходно и через 1, 2 и 3 года наблюдения. Перелом тела позвонка ставился морфометрически на основании уменьшения его высоты на рентгенограммах на 20% или 4 мм и более, если при экспертной дифференциальной диагностике были исключены другие причины деформаций. Экспертная оценка рентгенограмм проводилась в университете им. Бенджамина Франклина, Берлин, Германия (рук. - проф. Д.Фелсенберг).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы "Статистика 6" с определением средних величин, стандартных отклонений, достовернос-

ти различий с использованием t-критерия Стьюдента для связанных и несвязанных пар.

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 1, из которой следует, что случайно сформированные группы в начале исследования были сопоставимы по всем основным показателям. У всех больных был постменопаузальный ОП в поясничном отделе позвоночника с одним и более остеопоротическим переломом позвонков. Кроме того, почти половина пациенток в анамнезе имела периферические переломы.

Эффективность лечения ибандронатом в дозе 2,5 мг ежедневно или 20 мг прерывистыми курсами оценивалось нами по изменению МПКТ в областях измерения. Как и при применении других БФ, наиболее выраженное повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника было зафиксировано после первого года лечения, которое сохранялось или незначительно увеличивалось в течение всего периода лечения на обеих дозах препарата. Кроме того, отмечалось повышение МПКТ и в области шейки бедренной кости, которое было достоверно в течение первых 2-х лет лечения на дозе 2,5 мг/сут и после первого года лечения 20 мг препарата прерывистыми курсами. Выявлено также достоверное повышение МПКТ в общем показателе бедренной кости во 2-ой группе лечения. В 1-ой группе, получавшей плацебо, отмечено достоверное снижение МПКТ в общем показателе бедренной кости через 3 года лечения, в других областях измерения достоверных различий получено не было (табл.2).

Через 3 года в группах лечения 2,5 мг ежедневно и 20 мг прерывистыми курсами относительно группы плацебо получено значимое увеличение МПКТ в различных областях измерения: так, в поясничном отделе позвоночника оно составило 5,9% и 5,8% соответственно ($p < 0,01$); в шейке бедренной кости - 2,0% и 1,9% соответственно, а в общем показателе бедренной кости - 3,3% ($p < 0,01$) и 2,2% (рис.).

Нами изучалась частота переломов как позвонков, так и периферических во время проведения настоящего исследования. Во всех трех группах наблюдались переломы: остеопоротические переломы позвонков зафиксированы у 3 пациенток (по 1 в каждой группе) и у 12 - периферические переломы (по 4 в каждой группе), т.е. различий по частоте переломов между группами получено не было. Однако однозначного заключения из этих наблюдений сделать нельзя ввиду небольшого количества пациенток, вошедших в исследование.

Изучение нежелательных явлений (НЯ) позволило сделать вывод о достаточно хорошей переносимости препарата, так как побочные реакции на лечение были сходны с эффектом плацебо (табл. 3). При лечении препаратами класса особый интерес представляют НЯ, связанные с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В табл. 4 представлена частота НЯ, из которой видно, что они встречались достаточно редко и примерно в одинаковом проценте случаев во всех трех группах лечения (различия статистически не достоверны).

Обсуждение

Ибандронат - новый лекарственный препарат класса БФ, который в настоящее время начинают использовать для лечения постменопаузального ОП. Проведенные многоцентровые клинические исследования с использованием различных доз и режимов введения показали эффективность данного препарата. Так, уже первые односторонние исследования положительный эффект 2,5 мг/сут препарата на МПКТ как в позвоночнике, так и проксимальном отделе бедра - прирост МПКТ составил 4,6%-5% и 1,3% -3% соответственно [6, 11]. Однако в связи с тем, что препарат надо принимать строго натощак за 1 час до еды и запивать целым стаканом воды, возможно ограничение его применения у части больных. Кроме того, известно негативное влияние БФ на ЖКТ, что также сужает круг потенциальных потребителей данного лекарственного препарата. Прием же БФ реже, чем 1 раз в неделю, может помочь преодолеть эти негативные стороны. Поэтому стали проводиться исследования по изучению возможного назначения ибандроната прерывистыми курсами [3, 4]. Препаративные исследования показали, что общая доза, полученная за определенный период времени, приводит к схожим результатам независимо от расписания приема различных доз. Кроме того, интермиттирующий прием препарата был обоснован тем, что БФ тропны к костной ткани, и после абсорбции на костной поверхности они долго сохраняют эффект. Это пролонгированное действие не исчезало даже после прекращения терапии [10]. Так, после окончания приема в течение года 2,5 мг/сут ибандроната показатели костной резорбции возвращались к исходному уровню только через 12 месяцев.

В нашем исследовании ибандронат давался как ежедневно по 2,5 мг, так и прерывистым курсом по 20 мг через день первые 24 дня каждые 3-мес. лечения (период без приема лекарственного препарата составлял 9 нед.). Доза 2, 5 мг/сут была выбрана на основании исследования II фазы, в котором была показана ее наибольшая эффективность как на МПКТ, так и

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

	Плацебо (n=29)	Ибандронат 2,5мг (n=28)	Ибандронат 20мг (n=28)
Средний возраст, годы	69,5±5,2	69,75±5,3	69±5,6
Средний рост, м	1,57±0,06	1,56±0,07	1,55±0,04
Средний вес, кг	72,3±13,7	70,2±9	67±10,5
Постменопауза, годы	21±6	21±6	20±7
МПКТ Л1-Л4, г/см ²	0,754±0,09	0,723±0,08	0,726±0,08
Т-критерий Л1-Л4	-2,7	-2,9	-2,9
МПКТ шейка бедра	0,626±0,07	0,632±0,07	0,613±0,08
Т-критерий ш.бедра	-2,7	-2,6	-2,8
МПКТ общий бедро	0,788±0,12	0,804±0,11	0,778±0,09
Т-критерий общий бедро	-1,5	-1,4	-1,6
1 перелом позвонков	14 (48%)	16 (57%)	18 (64%)
2 перелома позвонков	8 (27%)	6 (21,5%)	3 (11%)
>2 переломов позвонков	7 (24%)	6 (21,5%)	7 (25%)
Периферич. перелом	13 (45%)	15 (53%)	12 (43%)

Таблица 2

**ДИНАМИКА МПКТ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫМИ ДОЗАМИ ИБАНДРОНАТА
И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОП**

		Плацебо	Ибандронат 2,5мг	Ибандронат 20мг
Л1-Л4	Рандомизация	0.754±0.09(n=29)	0.723±0.08(n=28)	0.726±0.08(n=28)
	1 год	0.764±0.1(n=21)	0.766±0.08***(n=25)	0.754±0.09***(n=26)
	2 года	0.765±0.1(n=19)	0.774±0.1***(n=24)	0.770±0.08***(n=22)
	3 года	0.764±0.11(n=19)	0.767±0.1***(n=23)	0.766±0.09***(n=22)
Шейка бедра	Рандомизация	0.626±0.07(n=29)	0.632±0.07(n=28)	0.613±0.08(n=28)
	1 год	0.629±0.07(n=21)	0.650±0.07**(n=25)	0.634±0.09***(n=26)
	2 года	0.625±0.07(n=19)	0.649±0.08**(n=24)	0.626±0.09(n=22)
	3 года	0.621±0.07(n=19)	0.639±0.08(n=23)	0.623±0.09(n=22)
Общий бедро	Рандомизация	0.788±0.12(n=29)	0.804±0.11(n=28)	0.778±0.09(n=28)
	1 год	0.793±0.12(n=21)	0.825±0.12***(n=25)	0.791±0.1***(n=26)
	2 года	0.777±0.11(n=19)	0.820±0.12***(n=24)	0.791±0.1(n=22)
	3 года	0.766±0.11*(n=19)	0.808±0.13*(n=23)	0.780±0.09(n=22)

* - p<0,05 ** - p<0,01 *** - p<0,0001

Таблица 3

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ (НЯ), ВОЗНИКШИЕ
В ТЕЧЕНИЕ 3-Х ЛЕТНЕГО ПЕРИОДА КЛИНИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ (%)**

	Плацебо (n=29)	Ибандронат 2,5мг (n=28)	Ибандронат 20мг (n=28)
Любые НЯ	56	60	48
Серьезные НЯ	2,3	3	5
НЯ с выходом из исследования	8	4	4
Отказ от участия	3,4	1	1
НЯ, связанные с исслед. препаратом	9	8	5

p>0,05

Таблица 4

**ЧАСТОТА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ НЯ СРЕДИ
УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗА 3 ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ**

	Плацебо, %	Ибандронат 2,5мг, %	Ибандронат 20мг, %
Язвенная болезнь	1,7	0	1,4
Эрозивный эзофагит	0	1,4	0
Гастрит	1,7	2,7	2,8
Боль в животе	5,1	2,7	0
Тошнота	1,7	0	1,4
Всего	10,2	6,8	5,6

p>0,05

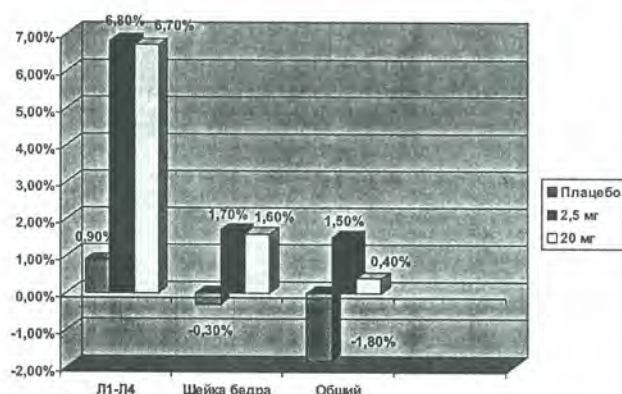
костный метаболизм - снижение уровня маркеров костной резорбции на 60-70% и маркеров костеобразования на 40% [9]. Данные изменения соответствовали нормализации костного ремоделирования, приводящей его к пременопаузальному уровню. Доза для прерывистого курса была выбрана на основании преклинических результатов [3, 8]. Оба режима привели к полному клиническому излечению примерно одинаковой суммарной дозы ибандроната.

Через 12 мес. лечения было отмечено достоверное повышение МПКТ во всех областях измерения в группах, получавших ибандронат. В группе, принимавшей 2,5 мг ежедневно, терапевтический эффект сохранялся в течение всего 3-х летнего периода наблюдения. В группе с прерывистым курсом лечения было также зафиксировано увеличение МПКТ, которое было достоверным в поясничном отделе позвоночника в течение 3 лет лечения. Результаты всего BONE исследования, основанные на материале, полученном всеми центрами, принимавшими участие в данном проекте, показали достоверный прирост МПКТ в обеих группах лечения - на 6,5% и 5,7% в поясничном отделе позвоночника; на 2,8% и 2,4% в шейке бедренной кости и на 3,4% и 2,9% - по общему показателю бедренной кости [5, 7].

В Российском центре мы не получили снижения риска переломов очевидно в связи с небольшим количеством пациентов в группах наблюдения, однако анализ всего материала международного многоцентрового исследования показал снижение риска переломов позвонков на 62% (p=0,0001) при ежедневном

Рисунок

**СРЕДНИЙ ПРОЦЕНТ ИЗМЕНЕНИЯ МПКТ
В ПОЯСНИЧНОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА
И ПРОКСИМАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ БЕДРА
ЧЕРЕЗ 3 ГОДА ЛЕЧЕНИЯ**



приеме 2,5 мг ибандроната и на 50 % ($p=0,0006$) - при прерывистом режиме [5, 7].

Ибандронат зарекомендовал себя как безопасный препарат: частота всех НЯ была сходна во всех трех группах наблюдения. Кроме того, представляющие особый интерес НЯ, связанные с поражением верхних отделов ЖКТ, также были сравнимы по частоте встречаемости между группой плацебо и группами лечения, что подтверждено и данными многоцентрового исследования в целом [5, 7].

Таким образом, данные Российского центра и всего BONE исследования показали, что ибандронат - эффективный и безопасный препарат для лечения больных с постменопаузальным ОП. Полученные результаты продемонстрировали эффективность интермиттирующего режима лечения с более 2-х мес. интервалами между приемами препарата в отношении МПКТ. Вместе с тем результаты международного многоцентрового исследования показали значимое снижение риска переломов позвонков при обоих режимах лечения ибандронатом без значимых различий между этими двумя режимами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты в терапии и профилактике остеопороза. Росс. ревматол., 1998, 2, 2-9
2. Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты и остеопорозу. Рук. по остеопорозу (под ред. Проф. Л.И.Беневоленской). БИ-НОМ, М., 2003, 196-216
3. Bauss F, Kling L., Sponer G. Comparison of continuous and ciclical administration of ibandronate on bone mass in ovariectomized rats. Bone Miner.Res., 1996, 11 (suppl. 1), S336
4. Bidstrup B., Ise J., Huss H. et al. Total dose, and not dosing frequency, determines treatment response to ibandronate. Osteopor. Int., 2000, 11(supl.1), S26
5. Chesnut III C.H., 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, 1241-1249
6. Cooper C., Emkey R.D., McDonald R.H. et al. Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. J.Clin. Endocrinol. Metab., 2003, 88, 4609-15
7. Delmas P.D., R.R. Recker, Chesnut III C.H. et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. Osteopor. Int., 2004, 15, 792-798
8. Lalla S., Hothorn L.A., Hagg N. et al. Lifelong of high doses of ibandronate increases bone mass and maintains bone quality in lumbar vertebrae in rats. Osteopor. Int., 1998, 8, 97-103
9. 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, placebo-controlled dose-finding study. Bone, 1996, 19, 527-533
10. Ravn P., Christiansen C., Baumann M., Clemmesen B. Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment : Prediction of bone mass changes during treatment. Bone, 1998, 22, 559-564
11. Riis B.J., Ise J., von Stein T. et al. Ibandronate: A comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. J.Bone Miner.Res., 2001, 16, 1871-1878
12. Munbawers R.C., Bauss F., Schenk R. et al. Ibandronate, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. J.Bone Miner.Res., 1991, 6, 1003-1011

Поступила 10.10.05

Abstract

N.V. Toroptsova, L.I. Benevolenskaya, O.A. Nikitinskaya, N.V. Demin

Efficacy and safety of ibandronat tablets for treatment of postmenopausal osteoporosis

Objective. To study efficacy and safety of ibandronat, highly active nitric-containing bisphosphonate in 3-year treatment of pts with postmenopausal osteoporosis using different doses and schemes of treatment.

Material and methods. The study was performed as a part of a multicenter double blind placebo-controlled randomized clinical study (BONE study). 85 female aged 55 to 80 years with 5-year or longer duration of postmenopausal period having from one to four vertebral fractures and lumbar bone mineral density (BMD) from -2,0 to -5,0 SD according to T-count were included. The pts were randomized onto three groups: 1 - placebo, 2 - ibandronat 2,5 mg daily, 3 - ibandronat 20 mg every other day during the 24 days (12 doses) every 3 months.

Results. After 3 years of treatment pts of group 2 and 3 showed significant increase of lumbar, femoral neck and total femoral BMD (5,9% and 5,8%, $p<0,01$, 2,0% and 1,9%, 3,3% ($p<0,01$ and 2,2% respectively). Ibandronat was well tolerated and its adverse events of were comparable with placebo.

Key words: *osteoporosis, ibandronat, randomized controlled study*