

Н.В. ТОРОПЦОВА

Научно-исследовательский  
институт ревматологии  
РАМН, Москва

# Что мы знаем об эффективности ризедроната при остеопорозе

*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 значительный подъем 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 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 целеустремленной просветительской

деятельностью Международного фонда остеопороза (IOF) и его 186 национальных обществ в 90 странах мира, в том числе и 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 31500 чел. в 1999 г. до 115530 чел. в 2008 г.). Существенное влияние на частоту выявляемости болезни оказало улучшение технической базы для диагностики, а именно, поставка в медицинские учреждения костных денситометров, что позволило измерять минеральную плотность костной ткани (МПК) и ставить 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 увели-

чение продолжительности жизни в развитых странах и связанной 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 проводится на амбулаторном этапе, лечение и наблюдение длительное, в течение нескольких лет, при выявлении вторичных причин 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 представляет непростую задачу, особенно когда в анамнезе уже имеются переломы различной локализации, должно быть длитель-

**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 минут. Результаты разных исследований свидетельствуют об эффективности ризедроната в лечении остеопороза, снижении риска переломов и вполне удовлетворительной переносимости.**

ным, 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 механизма их 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 нашей стране 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-х летних РКИ у 3684 женщин в постменопаузе с установленным остеопорозом и переломами позвонков в анамнезе ризедронат назначался 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-х лет терапии также уменьшилась на 33-39% (4, 5). Прием ризедроната уже в течение первых 6 месяцев 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 гистоморфометрическом анализе, было показано, 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 была 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 желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 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 ЖКТ (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-х лет ежедневно ризедронат, изменения в пищеводе, желудке и 12-перстной кишке были схожими с таковыми при приеме плацебо (6).

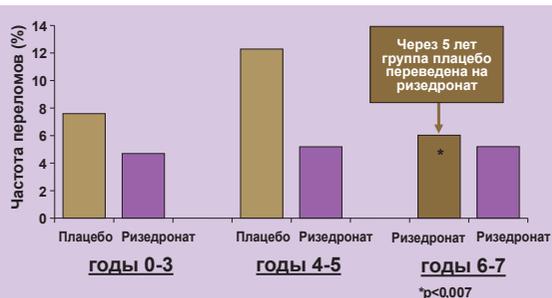
В опубликованном в 2008 г. систематическом обзоре (7) проведена оценка эффективности ризедроната на снижение риска переломов на основе пяти мета-анализов, объединивших в целом десять РКИ,

и четырнадцати 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, проведенном на молодых военнослужащих, 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 оценивались как нежелательные явления (вторичная точка оценки), а размер выборки не позволил определить различий между группами. В исследованиях, оценивавших переломы как первичную точку, но не сравнивавших различные дозы ризедроната в рамках одного исследования, показано снижение риска всех переломов, периферических переломов и переломов бедра при приеме 2,5 мг/сут. и снижение риска переломов позвонков на дозах 5,0 мг/сут. и 35 мг/нед. по сравнению с плацебо (7).

Эффективность ризедроната по снижению риска переломов у женщин в постменопаузе с остеопенией (МПК по Т-критерию от -1 до -2,5 SD) и без предшествующих деформаций позвонков была показана при проведении ретроспективного анализа 4-х РКИ. Было обнаружено, что прием 5,0 мг ризедроната в течение 3-х лет уменьшал риск любых переломов (позвонков и периферических)





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

на 73% (OR = 0,27, 95% ДИ 0,09-0,83,  $p = 0,023$ ), а при раздельном анализе это снижение составляло для переломов позвонков – 56% ( $p = 0,249$ ), для периферических переломов – 99% (OR = 0,09, 95% ДИ 0,01-0,71,  $p = 0,022$ ) (13).

Изучение последствий ризедроната в течение года после прекращения приема препарата хотя и продемонстрировало снижение МПК в позвоночнике и шейке бедренной кости у пациентов, 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-х лет ризедронат, по сравнению с груп-

пой плацебо (OR = 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-х 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 месяца лечения, и это снижение было стабильным в течение всего 5-летнего периода лечения. Кроме того, через 6 месяцев терапии было зафиксировано снижение маркеров костеобразования в группе лечения и составило 18,4% к 5 году наблюдения. Во второй фазе продления (6-7 год) принимали участие всего 164 женщины, а закончили его 136 человек, при этом все пациенты получали ризедронат, включая группу плацебо.

В течение этого периода отмечался дальнейший подъем МПК (например, в позвоночнике он составил 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 годом наблюдения. В тоже время отмечалось достоверное снижение риска переломов позвонков и во второй группе, которая стала принимать ризедронат только через 5 лет наблюдения ( $p = 0,007$ ) (рисунок 1) (16).

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 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 5 мг/сут. по сравнению с плацебо у женщин в постменопаузе. В мета-анализ включено 7 РКИ (14049 женщин). При первичной профилактике не было выявлено влияния ризедроната на риск переломов позвонков и периферических переломов. При вторичной профилактике показано снижение относительного риска переломов позвонков на 39% (OR = 0,61, 95% ДИ 0,50; 0,76) со снижением абсолютного риска на 5%. Отмечено значимое снижение относительного риска периферических переломов на 20% (OR = 0,80, 95% ДИ 0,72; 0,90) со снижением абсолютного риска на 2%, а риска перелома бедра – на 26% (OR = 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 (OR = 0,63, 95% ДИ 0,51;

**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/нед. 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 нашей стране расширена линейка препаратов, с успехом применяющихся во всем мире для лечения ОП.**

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 нежелательным явлениям между группами. Однако по данным наблюдения возможен риск повреждений верхних отделов ЖКТ 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 нашей стране препарата алендроната (19). Для этого были сформированы 2 когорты женщин 65 лет и старше, одна из них составила 12215 человек, принимавших 35 мг ризедроната 1 раз в неделю, вторая (21615 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). Ав-

торы не исключают влияние возможных систематических ошибок, которые встречаются при проведении такого рода работ, например, в данном случае изначально когорты различались по ряду входящих характеристик, которые могли в последующем 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 итоге 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 минут. БФ могут вызывать побочные эффекты, связанные с поражением ЖКТ, а так же головную боль, боли 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/нед. 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 нашей стране расширена линейка 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 postmenopausal osteoporosis». *Osteoporos Int*. 2000. 11. 83-91.
6. Lanza F.L., Rack M.F., Li L. et al. «Placebo-controlled, 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. Risedronate 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.