



¹ ГОУ ДПО
«Санкт-Петербургская
медицинская академия
последипломного
образования
Росздрава»
² Городской
консультативно-
диагностический
центр профилактики
остеопороза
Клинической
ревматологической
больницы № 25,
Санкт-Петербург

Клиническое обоснование применения ибандроната в лечении остеопороза

Д. м. н. Е.Г. ЗОТКИН^{1,2}, Ю.А. САФОНОВА²

В статье обсуждаются результаты нескольких рандомизированных и ретроспективных исследований, посвященных применению ибандроната у пациентов с остеопорозом. Показано, что использование ибандроната в дозе 150 мг внутрь ежемесячно и 3 мг внутривенно ежеквартально способствует снижению риска как вертебральных, так и невертебральных переломов.

Остеопороз – системное заболевание скелета, наблюдающееся преимущественно у людей пожилого и старческого возраста и проявляющееся переломами различной локализации. Медико-социальная значимость остеопоротических переломов заключается в ограничении повседневной физической активности пациентов и увеличении смертности. Переломы проксимального отдела бедра несут наибольшую угрозу для жизни. Так, от 12 до 45% больных умирают в течение первого года после возникновения перелома [1]. До половины всех пациентов, выживших после перелома шейки бедра, утрачивают способность самостоятельно передвигаться. При этом следует учитывать, что

возникший перелом достоверно повышает риск развития повторных переломов, в первую очередь той же локализации (табл. 1) [2]. Вместе с тем в 5-летнем проспективном когортном исследовании, проведенном J.R. Center и соавт. (1999), было показано, что компрессионные переломы тел позвонков также увеличивают риск смерти (табл. 2) [3]. Таким образом, при переломе, обусловленном остеопорозом, врач должен использовать активную лечебную тактику. Основной целью лечения остеопороза является предотвращение всех типов переломов, включая компрессионные переломы позвоночника и некоторые другие внепозвоночные переломы, в том числе проксимального отдела бедра. Достижение указанной цели

возможно лишь при сочетанном применении комбинированных препаратов кальция и витамина D, специфических антиостеопоротических препаратов, а также при воздействии на модифицируемые факторы риска ОП и переломов.

В настоящее время к основным антиостеопоротическим препаратам, применяемым в странах ЕС и США, относятся бисфосфонаты, стронция ранелат, кальцитонин лосося, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, производные паратиреоидного гормона. Выбор класса лекарственного средства основывается на механизме действия, способе и режиме применения препарата, наличии дополнительных эффектов, ограничений, связанных с известными возможными побочными эффектами. Если же речь идет о выборе конкретного препарата из группы бисфосфонатов (БФ), то следует отметить, что существенных различий между ними не наблюдается. Это может вызвать у врача затруднения в принятии решения о том, каким препаратом следует начинать лечить пациента с остеопорозом. В России зарегистрированы все известные азотсодержащие БФ: алендронат, ризедронат, ибандронат, золедронат. Широкий



спектр показаний для БФ основан на результатах многочисленных клинических исследований. Бисфосфонаты используются для лечения постменопаузального и сенильного остеопороза, глюкокортикоидного остеопороза и остеопороза у мужчин. Отличительной особенностью БФ является то, что они способны снижать риски всех основных остеопоротических переломов (позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и других внепозвоночных переломов). Данное положение доказано для алендроната [4], ризедроната [5], золедроната [6], ибандроната [7]. Именно это обстоятельство позволяет относить препараты этой группы к первой линии терапии. Другой принципиальной характеристикой БФ является возможность их использования в интермиттирующем режиме, от приема одной таблетки один раз в неделю (алендронат, ризедронат) до одного раза в месяц (ибандронат).

Еще одним крупным достижением в эволюции БФ можно считать появление внутривенных форм, что позволило значительно сократить количество введений на курс лечения (один раз в квартал для ибандроната и один раз в год для золедроната). Сегодня это дает возможность применять их в тех случаях, когда терапия абсолютно показана, но существует лекарственная непереносимость в виде различных побочных эффектов со стороны ЖКТ (при использовании БФ внутрь). Вместе с тем применение внутривенных форм БФ способствовало достижению практически 100-процентной приверженности пациентов лекарственной терапии.

Единственным БФ, который имеет форму как для перорального (таблетки), так и для внутривенного применения (шприц), является ибандронат (Бонвива, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»).

Целый ряд клинических исследований I и II фазы подтвердил, что оптимальной дозой ибандроната следует считать 2,5 мг/день, учи-

Таблица 1. Риск повторных переломов после переломов различной локализации

Локализация первичного перелома	Риск повторных переломов (OR)		
	предплечья	позвоночника	шейки бедра
Предплечье	3,3	1,7	1,9
Позвонки	1,4	4,4	2,3
Шейка бедра	1,4	2,5	2,3

Таблица 2. Показатели общей смертности от основных остеопоротических переломов

Локализация переломов	Риск смерти	
	Женщины	Мужчины
Проксимальный отдел бедра	2,2	3,2
Позвоночник	1,7	2,4

тывая положительное влияние на минеральную плотность костной ткани (МПК) и биохимические маркеры костного обмена [8]. Исследование III фазы BONE (oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trail in North america and Europe) продемонстрировало эффективность как ежедневной дозы (2,5 мг/день), так и дозы, назначенной по интермиттирующей схеме (20 мг в течение 12 дней подряд каждые 3 месяца). Было показано, что прирост МПК оказался сопоставимым в обеих параллельных группах, а относительный риск позвоночных переломов достоверно снизился через 3 года по сравнению с группой плацебо на 62% и 50% соответственно ($p < 0,001$) [9]. В общей исследуемой популяции не удалось получить данных о снижении риска внепозвоночных переломов. Однако дизайн исследования не предполагал решения этой задачи. Вместе с тем при проведении post-hoc-анализа статистически значимо снизился риск внепозвоночных переломов на 69% ($p < 0,01$) у женщин с высоким риском, T-критерий которых был ниже $-3,0$ SD. Таким образом, исследование BONE убедительно продемонстрировало, что использование интермиттирующих режимов применения ибандроната приводит к сниже-

нию риска переломов, а годовая кумулятивная доза в этом случае должна быть выше, чем при применении препарата внутрь ежедневно.

При переломе, обусловленном остеопорозом, врач должен использовать активную лечебную тактику. Основной целью лечения остеопороза является предотвращение всех типов переломов, включая компрессионные переломы позвоночника и некоторые другие внепозвоночные переломы, в том числе проксимального отдела бедра.

Для подтверждения оптимальной дозы ибандроната при его применении 1 раз в месяц были проведены 2 рандомизированных клинических исследования (РКИ). В ходе пилотного многоцентрового (5 центров) рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования MOPS (Monthly Oral Pilot Study) исследовалось влияние различных доз ибандроната



(50 мг, 100 мг и 150 мг один раз в месяц) на показатели костной резорбции у 144 здоровых женщин постменопаузального периода. Ибандронат эффективно подавлял костную резорбцию, что выразилось в достоверном снижении уровней маркеров костного обмена, при этом в группах пациентов, получавших 100 мг и 150 мг, костная резорбция снижалась на 40,7% и 56,7% соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо) [10]. В связи с небольшим числом участниц исследования возникла необходимость в дальнейшей оценке перорального приема ибандроната 1 раз в месяц, в связи с чем было инициировано исследование MOBILE (the Monthly Oral iBandronate In LadiEs).

Бисфосфонаты используются для лечения постменопаузального и сенильного остеопороза, глюкокортикоидного остеопороза и остеопороза у мужчин. Они способны снижать риски всех основных остеопоротических переломов (позвоночных, проксимального отдела бедренной кости и других внепозвоночных переломов).

MOBILE представляло собой многоцентровое (65 центров, 1609 пациенток) рандомизированное двойное слепое в параллельных группах исследование III фазы, которое проводилось с целью сравнения эффективности и безопасности перорального приема ибандроната один раз в месяц (в разных режимах и дозах) и ежедневного приема 2,5 мг препарата. Через год средние показатели МПК в поясничном отделе увеличились на 4,3%, 4,1%, 4,9% и 3,9% при пероральном приеме препарата 50 мг 2 дня

подряд 1 раз в месяц, 100 мг 1 раз в месяц, 150 мг 1 раз в месяц и 2,5 мг ежедневно соответственно [9, 11]. Дисперсионный анализ ANOVA позволил доказать более высокую эффективность 150 мг 1 раз в месяц по сравнению с ежедневным приемом препарата. Примерно одинаковая динамика прироста МПК позвоночника отмечалась через 2 года непрерывного приема ибандроната во всех режимах его использования (+5,3%, +5,6%, +6,6% и +5,0%). Кроме того, отмечалось увеличение показателей МПК в проксимальном отделе бедра в течение двух лет наблюдения, при этом прирост МПК при приеме дозы 150 мг ежемесячно был достоверно выше, чем при ежедневном приеме 2,5 мг ($p < 0,05$) [12]. Статистический анализ продемонстрировал преимущество дозы 150 мг в месяц по сравнению с другими режимами использования ибандроната. Результаты исследований последовательно подтверждали, что однократный пероральный прием 150 мг ибандроната не ассоциировался с повышенным риском развития дополнительных побочных эффектов, а профиль безопасности не отличался от группы плацебо. Возможность использования ибандроната для лечения постменопаузального остеопороза в виде внутривенных введений была исследована в нескольких программах. Исследование DIVA (Dosing IntraVenous Administration) показало сопоставимость влияния ибандроната на МПК и костные маркеры при различных способах внутривенного введения препарата (2 мг каждые 2 месяца или по 3 мг каждые 3 месяца) в сравнении с ежедневным пероральным приемом 2,5 мг [13]. Через 2 года лечения в группе больных, получавших 3 мг ибандроната внутривенно, прирост МПК в позвоночнике составил 6,3%, а в группе, получавшей 2,5 мг внутрь ежедневно, лишь 4,8% ($p < 0,05$). По количеству нежелательных явлений оба способа введения препарата су-

щественно не отличались друг от друга, однако следует отметить, что при внутривенном введении чаще встречался гриппоподобный синдром (4,9%). В основном он наблюдался при первом введении препарата, продолжался в течение первых суток, характеризовался слабой или средней степенью интенсивности и разрешался самостоятельно или после приема жаропонижающих средств.

На основании полученных в ходе многочисленных клинических исследований результатов оценки эффективности ибандроната при различных способах применения (внутри и внутривенно), а также дозах и режимах было высказано предположение, что использование бисфосфонатов реже, чем 1 раз в неделю (алендронат и ризедронат), требует назначения более высоких доз. На основании этого была рассчитана годовая кумулятивная доза (ГКД), которая для ибандроната определяется с учетом биодоступности препарата при его назначении внутрь (0,6%) или при внутривенном введении (100%). ГКД рассчитывалась путем умножения однократной дозы на количество доз, принимаемых в течение года. Например, ГКД при пероральном приеме 150 мг ибандроната ежемесячно составляет $150 \times 12 \times 0,006 = 10,8$ мг, а при ежедневном приеме – $2,5 \times 365 \times 0,006 = 5,5$ мг.

Принятая концепция ГКД послужила основанием для проведения метаанализа клинических исследований ибандроната, в которых оценивались риски всех внепозвоночных переломов двумя независимыми группами под руководством А. Cranney и S.T. Harris. Частота переломов через 2 года определялась с помощью анализа «время до наступления события» методом Каплана – Мейера, а терапевтический эффект (относительный риск) – на основании Сох-регрессионной модели. В метаанализ, проведенный А. Cranney, было включено два схожих по дизайну и критери-



Таблица 3. Относительный риск переломов различной локализации в группах пациентов, получавших ибандронат ежемесячно и бисфосфонаты еженедельно

Локализация перелома	Относительный риск	Скорректированный относительный риск (95% ДИ)	P
Позвоночник	0,44	0,36 (0,18–0,75)	0,006
Бедро	1,07	1,06 (0,61–1,83)	0,840
Невертебральные	0,97	0,88 (0,71–1,09)	0,255
Все клинические	0,90	0,82 (0,66–1,00)	0,052

ям включения исследования MOBILE и DIVA. В результате было показано, что применение высоких доз ибандроната в течение 2 лет, соответствующих ГКД 12 мг (3 мг внутривенно ежеквартально или 2 мг внутривенно каждые 2 месяца) или 10,8 мг и более (150 мг внутрь ежемесячно), приводило к достоверному снижению риска внепозвоночных переломов на 38% по сравнению с используемой ГКД 5,5 мг. Соответственно, увеличивалось время до возникновения нового внепозвоночного перелома [14]. S.T. Harris и соавт. включили в метаанализ четыре клинических исследования (BONE, MOBILE, DIVA, IV Dose Fracture Study). Через два года в группе, получавшей высокие дозы ибандроната (ГКД \geq 10,8 мг), отмечено статистически значимое снижение риска всех клинических переломов на 28,8%, всех внепозвоночных переломов на 29,9% и на 34,4% – основных внепозвоночных переломов (ключицы, плеча, запястья, таза, бедра и голени) по сравнению с группой плацебо [15].

Таким образом, применение ибандроната в дозе 150 мг внутрь ежемесячно и 3 мг внутривенно ежеквартально (зарегистрированные лекарственные формы) способствует снижению риска как позвоночных, так и внепозвоночных переломов.

Логичным продолжением целого ряда РКИ, посвященных оценке эффективности ибандроната, стало ретроспективное исследование, получившее название VIBE (eValuation of IBandronate

Efficacy), в котором в качестве источника информации были использованы базы данных медицинских страховых компаний США, регистрирующие пациентов, которым выписываются рецепты на тот или иной бисфосфонат [16]. Авторами были сформулированы две основные задачи: 1) выяснить, существуют ли различия в рисках переломов у приверженных лечению пациентов, получавших ибандронат 150 мг каждый месяц или любой другой бисфосфонат для перорального приема (алендронат в дозе 35 и 70 мг в неделю, ризедронат 35 мг в неделю); 2) определить, каковы риски переломов у всей популяции пациентов, которым был выписан хотя бы один рецепт на пероральный бисфосфонат, вне зависимости от их приверженности. В исследование вошли женщины старше 45 лет, включенные в программу медицинского страхования, которым был впервые назначен ибандронат, алендронат или ризедронат. В первичный анализ были включены 64 182 пациентки, которые получали лечение на протяжении более 90 дней (ибандронат – $n = 7345$, бисфосфонат еженедельно – $n = 56 837$). Наблюдение за пациентками осуществлялось в среднем в течение 7 месяцев.

Риски переломов шейки бедра, невертебральных переломов и всех клинических переломов оказались одинаковыми в обеих группах пациентов, начавших принимать пероральные бисфосфонаты: частота переломов

в группе, получавшей бисфосфонаты еженедельно, составила 1,5%, а в группе, получавшей ибандронат ежемесячно, – 1,4%, то есть была минимальной. Вместе с тем следует отметить, что количество вертебральных переломов при применении ибандроната оказалось достоверно меньше – примерно в 2 раза (0,11% против 0,24%, $p < 0,006$ соответственно) (рис. 1).

Единственным бисфосфонатом, который имеет форму как для перорального (таблетки), так и для внутривенного применения (шприц), является ибандронат (Бонвива, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»).

Поскольку включенные в исследование пациенты различались по некоторым характеристикам, оценивался не только относительный риск остеопоротических переломов, но и скорректированный относительный риск с помощью Соx-регрессионной модели с поправкой на возраст, предшествующие переломы, показатели МПК и предшествующую лекарственную терапию (табл. 3). Сравнительные результаты проведенного анализа не изменились: риск вертебральных переломов на фоне применения ибандроната был достоверно меньше, чем при приеме других

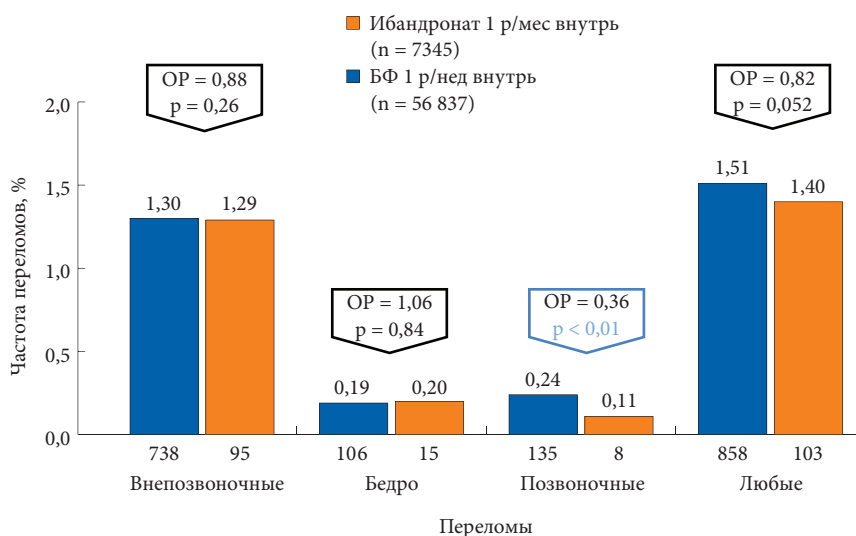


Рис. 1. Частота (%) и риск (ОР) переломов в группах пациентов, получавших бисфосфонаты еженедельно и ибандронат ежемесячно*

* Fx обозначает абсолютное число переломов. ОР отражает скорректированное ОР (отношение рисков) с помощью регрессионной модели Соx в связи с потенциальным смещением переменных.

пероральных бисфосфонатов (ОР = 0,36; p = 0,006).

Сложной задачей при анализе данных ретроспективных сравнительных исследований является учет всех переменных, способных вызвать смещение результатов. В связи с этим авторами была предпринята попытка избежать подобных погрешностей при проведении статисти-

ческие с клинической точки зрения результаты были получены при сопоставлении эффективности ибандроната и алендроната. Так, в исследовании VIBE убедительно показано, что относительный риск вертебральных и всех клинических остеопоротических переломов оказался достоверно меньшим в группе пациентов, получавших ибандронат, чем в группе алендроната (ОР = 0,34; p = 0,004 и ОР = 0,8; p = 0,045 соответственно). При анализе группы пациентов старше 65 лет, которая пополнилась за счет лиц с диагностированным остеопорозом, риск всех клинических переломов был меньше при применении ибандроната по сравнению с использованием других пероральных бисфосфонатов (ОР = 0,65; p = 0,033).

Таким образом, ретроспективное наблюдательное когортное исследование VIBE продемонстрировало, что в условиях реальной клинической практики у пациентов, которые в течение 1 года принимали ибандронат или другой пероральный бисфосфонат в еженедельном режиме, риски невертебральных переломов в целом и переломов шейки бедра

в частности имеют тенденцию к снижению. Это исследование подтвердило, что по эффективности ибандронат сопоставим с другими бисфосфонатами, такими как алендронат и ризедронат. Риск вертебральных переломов оказался существенно ниже у приверженных лечению пациентов, получавших ибандронат в дозе 150 мг один раз в месяц, по сравнению с пациентами, принимавшими другие бисфосфонаты еженедельно.

Программа изучения эффективности и переносимости ибандроната, основанная на рандомизированных клинических исследованиях и когортных проспективных и ретроспективных наблюдательных исследованиях, позволила существенно расширить представления о возможностях бисфосфонатов в лечении остеопороза. Применение ибандроната в дозе 150 мг внутрь ежемесячно и 3 мг внутривенно ежеквартально (зарегистрированные лекарственные формы) способствует снижению риска как вертебральных, так и невертебральных переломов, что является главной целью лечения постменопаузального остеопороза. 🌐

Применение ибандроната в дозе 150 мг внутрь ежемесячно и 3 мг внутривенно ежеквартально (зарегистрированные лекарственные формы) способствует снижению риска как вертебральных, так и невертебральных переломов, что является главной целью лечения постменопаузального остеопороза.

ческой обработки. Был выполнен тщательный анализ на чувствительность в подгруппах пациентов. Наиболее значимые и важ-