

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БИСФОСФОНАТАМИ: ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



© Л.А. Марченкова*, В.А. Васильева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

Целью настоящего научного литературного обзора было изучение клинических рекомендаций о длительности терапии бисфосфонатами у пациентов с остеопорозом, перенесшим патологические переломы, если они остаются в группе высокого риска после 3–5 лет их приема. Был проведен электронный поиск в базах данных, а также ручной поиск по журналам. Всего были изучены 94 публикации. В обзор были включены 17 публикаций. Сделан вывод, что длительная терапия алендронатом и золедроновой кислотой снижает риск переломов у женщин с остеопорозом. При длительном применении алендроната и золедроновой кислоты отмечается постоянный прирост минеральной плотности кости (МПК) в позвоночнике, однако после первоначального увеличения МПК бедра (total hip) и шейки бедренной кости через 2–3 года лечения бисфосфонатами достигается стойкое «плато», и дальнейший прирост МПК не происходит. Отсутствие значимой потери МПК и роста маркеров костного обмена является важным аспектом возможности лекарственных каникул у пациентов, получавших бисфосфонаты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; бисфосфонаты; алендронат; золедроновая кислота; ибандронат; ризедронат.

LONG-TERM THERAPY WITH BISPHOSPHONATES: REVIEW OF CLINICAL STUDIES

© Larisa A. Marchenkova*, Valeria A. Vasileva

National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

The purpose of this scientific literature review was to examine clinical recommendations for the duration of bisphosphonate therapy in patients with osteoporosis who have experienced osteoporotic fractures if they remain at high risk after 3–5 years of taking them. An electronic search of electronic databases was conducted, as well as a hand search of journals. A total of 94 publications were examined. 17 publications were included in the review. We concluded that patients who stopped taking bisphosphonates had a 20–40% higher risk of new clinical fractures and nearly twice the risk of vertebral fractures compared with the treatment period, indicating that a drug holiday is recommended not for all patients receiving therapy. However, long-term therapy with alendronate and zoledronic acid has been shown to reduce the risk of fractures in women with osteoporosis. The persistent increase in spinal bone mineral density with long-term bisphosphonate use may explain the lower incidence of vertebral fractures in patients on therapy long-term compared with patients who discontinued therapy after 3 years.

KEYWORDS: osteoporosis; bisphosphonates; alendronate; zoledronic acid; ibandronate; risedronate.

ВВЕДЕНИЕ

Клинические рекомендации предлагают пациентам с остеопорозом, перенесшим патологические переломы, продолжать длительную терапию бисфосфонатами (БФ), если они остаются в группе высокого риска после 3–5 лет их приема, но также констатируют, что существует мало доказательств относительно продолжительности терапии БФ [1]. В систематическом обзоре Dennison E.M. et al. (2019) сделан вывод, что у пациентов, прекративших прием БФ, риск новых клинических переломов на 20–40% выше, а риск переломов позвонков — почти вдвое выше по сравнению с периодом лечения [2], что указывает на то, что «лекарственные каникулы» показаны не всем пациентам, принимающим БФ. Несмотря на отсутствие долгосрочных доказательств, к лечению остеопороза, вероятно, необходимо подходить так же, как и к терапии любого другого хронического заболевания, например,

артериальной гипертензии. Поэтому необходимы убедительные данные об эффективности длительного применения препаратов патогенетического лечения остеопороза, в том числе БФ.

РИЗЕДРОНАТ

В расширенном исследовании **Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy-MultiNational** (VERT-MN) женщины с постменопаузальным остеопорозом получали либо ризедронат в течение 7 лет (n=31), либо первые 5 лет — плацебо, а затем на 2 года их переводили на прием ризедроната (n=30). Обе группы прекратили терапию через 7 лет после начала исследования и наблюдались далее в течение 1 года после отмены терапии (8-й год исследования). Выявлено, что через год после прекращения приема ризедроната в обеих группах маркеры костного обмена повысились до исходного уровня. МПК в бедре

в целом (total hip) и в большом вертеле бедренной кости снизилась как после 2-летнего, так и после 7-летнего приема ризедроната, однако риск новых переломов позвонков не увеличился [3]. Учитывая небольшое количество пациентов в каждой группе, трудно сделать какие-либо выводы из этих результатов, за исключением того, что после 1 года прекращения терапии эффект в отношении МПК у ризедроната не сохраняется [3].

АЛЕНДРОНАТ

В долгосрочном расширенном исследовании FLEX, которое является продолжением трехлетнего исследования FIT, сравнивалась эффективность алендроната у женщин с остеопорозом в постменопаузе, которые получали алендронат в среднем в течение 5 лет, ежедневно или с небольшими перерывами ($n=428$), и у женщин, которые продолжали прием алендроната еще в течение 5 лет, то есть всего в течение 10 лет ($n=643$). Увеличение МПК бедра стабилизировалось в обеих группах после трех лет лечения алендронатом. У женщин, прекративших терапию через 5 лет, наблюдалось постепенное увеличение маркеров костного ремоделирования и постепенное снижение МПК: через 5 лет после прекращения терапии алендронатом значения МПК в бедренной кости приблизились к исходному уровню до начала лечения [4].

Риск клинических переломов позвонков был значительно ниже в группе, продолжавшей прием алендроната до 10 лет, по сравнению с лечившимися 5 лет (5,3% против 2,4%; относительный риск — 0,45; 95% доверительный интервал — от 0,24 до 0,85) [4]. Однако продолжение приема алендроната не обеспечивало дополнительной защиты от непозвоночных переломов: не было обнаружено снижения частоты непозвоночных переломов при продолжении приема алендроната в течение еще 5 лет по сравнению с прекращением приема алендроната [4–8].

В рандомизированном контролируемом исследовании у женщин с остеопенией или остеопорозом, установленным по данным костной денситометрии, и не имеющих переломов, прием алендроната в течение четырех лет способствовал снижению числа морфометрических переломов по данным рентгенографии переломов позвонков по сравнению с плацебо ($OR=0,56$ [95% ДИ, 0,39–0,80]) (высокий СОЭ), но не снижал значимо риск непозвоночных переломов ($OR=0,88$ [ДИ, 0,74–1,04]) или перелома бедра ($OR=0,79$ [ДИ, 0,43–1,44]) [9]. Эффективность по снижению риска перелома длительной терапии алендронатом, вероятно, зависит от исходного уровня МПК: 4-летний прием алендроната уменьшал частоту клинических переломов ($OR=0,64$ [ДИ от 0,50 до 0,82]) и рентгенографических переломов позвонков ($OR=0,50$ [ДИ от 0,31 до 0,82]) у женщин с остеопорозом, диагностируемым только по МПК, но не у женщин с остеопенией ($p=0,01$ для клинических переломов). По данным post-hoc анализа, 4-летний прием алендроната также снижал частоту переломов бедра у женщин с остеопорозом, диагностируемым только по МПК, но не у женщин с остеопенией [9].

В дополнительных post-hoc анализах, в том числе у пациенток с остеопенией [10, 11], наличие перенесенных непозвоночных переломов в анамнезе [11],

величина 10-летнего риска основных патологических переломов [12] и уровни маркеров костного обмена до лечения [13] не влияли на эффективность длительной терапии алендронатом по сравнению с плацебо по снижению риска любого перелома.

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА

В 6-летнем расширенном исследовании **Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid ONce Yearly-Pivotal Fracture Trial (HORIZON-PFT)** [14] женщины в постменопаузе были рандомизированы после трех лет приема золедроновой кислоты в 2 группы: для продолжения терапии еще в течение трех лет с общей длительностью терапии 6 лет ($n=616$) или для перехода на 3 года на прием плацебо ($n=617$). В группе, которая продолжала получать золедроновую кислоту в течение 6 лет, МПК шейки бедра и бедренной кости в целом (total hip) стабилизировалась после первых трех лет лечения и оставалась стабильной в течение следующих трех лет. Уровни костных маркеров и показатели МПК оставались стабильными в группе пациентов, принимавших золедроновую кислоту в течение 6 лет и имели тенденцию к снижению к уровням до лечения в группе, принимавшей плацебо в течение трех последних лет. Также наблюдалось значительное увеличение числа новых морфометрических переломов позвонков в группе плацебо — 30 против 14 в группе лечения ($OR=0,51$ [ДИ, от 0,26 до 0,95], $p=0,035$). Однако продолжение терапии не обеспечивало дополнительной защиты от непозвоночных переломов или клинических переломов позвонков [15]. Увеличение риска переломов не наблюдалось в течение 9 лет, когда пациенты, получавшие золедроновую кислоту в течение 6 лет, были рандомизированы для продолжения терапии в течение дальнейших трех лет ($n=95$) или перехода на плацебо ($n=95$), хотя число пациентов в течение 9-летнего периода было намного меньше [15].

У пожилых женщин с остеопенией или остеопорозом 6-летний прием золедроновой кислоты по сравнению с плацебо снижал частоту клинических переломов ($OR=0,73$ [ДИ, от 0,60 до 0,90]), включая непозвоночные переломы ($OR=0,66$ [ДИ, от 0,51 до 0,85]) и клинические переломы позвонков ($OR=0,41$ [ДИ, от 0,22 до 0,75]) [15]. Во вторичном анализе 6-летнего исследования с участием пожилых женщин с остеопенией или остеопорозом снижение частоты непозвоночных переломов при приеме золедроновой кислоты по сравнению с плацебо в подгруппе женщин с остеопенией оказалось сходным с таковым в общей группе пациентов (и с остеопорозом, и с остеопенией) [16].

ИБАНДРОНАТ

В 5-летнее расширенное исследование **Monthly Oral iBandronate In LadiEs Long-Term Extension study (MOBILE-LTE)** [16] были включены пациенты, принимавшие ибандронат в дозировке 100 мг перорально ежедневно ($n=358$) или 150 мг перорально ежемесячно ($n=361$) в течение 5 лет. В объединенном 5-летнем анализе МПК в позвоночнике увеличилась относительно исходного уровня на 8,2% (95% ДИ 7,2–9,2) в группе, принимавшей

ибандронат в дозе 100 мг перорально 1 раз в месяц, и на 8,4% (95% ДИ 7,5–9,4) — в группе приема ибандроната в дозе 150 мг ежемесячно. Среднее повышение МПК в позвоночнике на 3-м, 4-м и 5-м годах лечения в группе, принимавшей 150 мг ибандроната ежемесячно, было значительным и составило 1,3, 1,8 и 2% соответственно. Через 1, 2 и 3 года МПК бедра увеличилась на 3,4% (95% ДИ 2,8–4,0) в группе, принимавшей ибандронат в дозе 100 мг 1 раз в месяц, и на 4,1% (95% ДИ 3,5–4,7) — в группе, принимавшей ибандронат в дозе 150 мг 1 раз в месяц. Через 5 лет МПК бедра оставалась значительно повышенной на 3,0% у пациентов, принимавших ибандронат в дозе 100 мг, и на 3,5% — в дозе 150 мг ежемесячно [17].

В открытом 5-летнем расширенном исследовании **Dosing IntraVenous Administration Long-Term Extension study (DIVA-LTE)** [18] 781 женщину распределили в одну из двух групп лечения внутривенным ибандронатом: в дозе 2 мг внутривенно каждые 2 месяца (n=381) или 3 мг внутривенно каждые 3 месяца (n=400). Из них 756 пациентов были включены в ИТТ-анализ (362 и 394 пациентки в группах соответственно). В группах, получавших 2 мг внутривенно каждые 2 месяца и 3 мг внутривенно каждые 3 месяца, среднее увеличение МПК позвоночника за 3 года составило 3,6% (95% ДИ 3,3–4,1) и 3,2% (95% ДИ 2,6–3,8). За 5 лет лечения МПК в поясничных позвонках повысилась по сравнению с исходным уровнем на 8,4% у пациентов, получавших ибандронат в дозе 2 мг внутривенно каждые 2 месяца, и на 8,1% — в дозе 3 мг внутривенно каждые 3 месяца. Общая МПК бедра увеличилась через 1, 2 и 3 года относительно исходного уровня, при этом различия в значениях МПК бедра между 2 и 3 годами лечения не были достоверно значимы в обеих группах. Через 5 лет среднее увеличение общей МПК бедра составило в группах 3,0% (95% ДИ 2,4–3,5) и 2,8% (95% ДИ 2,1–3,5) соответственно [18].

Данных о влиянии длительной терапии ибандронатом (5 лет) на риск переломов опубликовано не было, ни для ежемесячной пероральной формы, ни для внутривенной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, длительная терапия алендронатом и золедроновой кислотой снижает риск переломов у женщин с остеопорозом. При длительном применении алендроната и золедроновой кислоты отмечается постоянный прирост МПК в позвоночнике, однако после первоначального увеличения МПК бедра (total hip) и шейки бедренной кости через 2–3 года лечения БФ достигается стойкое «плато», и дальнейший прирост МПК не происходит. Отсутствие значимой потери МПК и роста маркеров костного обмена является важным аспектом возможности «лекарственных каникул» у пациентов, получавших БФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Данная статья не была поддержана никакими внешними источниками финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Марченкова Л.А. — вклад автора по критерию 1, вклад автора по критерию 2, вклад автора по критерию 3, вклад автора по критерию 4; Васильева В.А. — вклад автора по критерию 2, вклад автора по критерию 4. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):587-594. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048>
- Dennison EM, Cooper C, Kanis JA, et al. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporos Int.* 2019;30(9):1733-1743. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05002-w>
- Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, Rodriguez-Moreno J, Sawicki A. Effect of Stopping Risedronate after Long-Term Treatment on Bone Turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3367-3373. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0412>
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment. *JAMA.* 2006;296(24):2927. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.296.24.2927>
- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2021. — Т. 24. — No2. — С. 4-47. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
- Belaya Z, Rozhinskaya L, Dedov I, et al. A summary of the Russian clinical guidelines on the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2023;34(3):429-447. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06667-6>
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, et al. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1189-1199. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030897>
- Tonino RP. Skeletal Benefits of Alendronate: 7-Year Treatment of Postmenopausal Osteoporotic Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3109-3115. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.85.9.3109>
- Cummings SR. Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women With Low Bone Density but Without Vertebral Fractures<SUBTITLE>Results From the Fracture Intervention Trial</SUBTITLE>. *JAMA.* 1998;280(24):2077. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.280.24.2077>
- Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, Nevitt MC, Black DM. Effect of Alendronate on Vertebral Fracture Risk in Women With Bone Mineral Density T Scores of -1.6 to -2.5 at the Femoral Neck: The Fracture Intervention Trial. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(3):343-349. doi: <https://doi.org/10.4065/80.3.343>
- Ryder KM, Cummings SR, Palermo L, et al. Does a history of non-vertebral fracture identify women without osteoporosis for treatment? *J Gen Intern Med.* 2008. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0622-0>
- Donaldson MG, Palermo L, Ensrud KE, Hochberg MC, Schousboe JT, Cummings SR. Effect of alendronate for reducing fracture by FRAX score and femoral neck bone mineral density: The fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2012. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1625>
- Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC, et al. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: The fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2006. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.051018>
- Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of Zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):243-254. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1494>

15. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The Effect of 6 versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: A Randomized Second Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30(5):934-944. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2442>
16. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2407-2416. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808082>
17. Miller PD, Recker RR, Reginster J-Y, et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int.* 2012;23(6):1747-1756. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1773-0>
18. Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, Burdeska A, Recker RR, Felsenberg D. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int.* 2012;23(6):1769-1778. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1793-9>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ [AUTHOR INFO]

***Марченкова Лариса Александровна**, д.м.н. [Larisa A. Marchenkova, Dr. Sci. (Med.)]; 121099, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 32 [address: 121099, Moscow, Novy Arbat st., 32]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>; Researcher ID: I-7220-2017; Scopus Author ID: 57195620774; eLibrary SPIN: 9619-8004; e-mail: marchenkova@nmicrk.ru

Васильева Валерия Александровна, к.м.н. [Valeriia A. Vasileva, Ph.D. (Med.)]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6526-4512>; Scopus Author ID: 57226068483; eLibrary SPIN: 7911-0401; e-mail: vasilevava@nmicrk.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 15.12.2023. Одобрена к публикации: 29.12.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Марченкова Л.А., Васильева В.А. Длительная терапия бисфосфонатами: обзор клинических исследований // *Остеопороз и остеопатии*. — 2023. — Т. 26. — №4. — С. 4-7. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13143>

TO CITE THIS ARTICLE:

Marchenkova LA, Vasileva VA. Long-term therapy with bisphosphonates: review of clinical studies. *Osteoporosis and bone diseases*.2023;26(4):4-7. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13143>