

РЕФЕРАТЫ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ “OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL” ЗА 2004 ГОД, ПОСВЯЩЕННЫХ ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОПОРОЗА

Эффективность альфакальцидола и кальцитриола для лечения первичного и глюкокортикоид-индуцированного остеопороза: метаанализ их эффектов на минеральную плотность кости и частоту переломов

F. RICHY, O. ETHGEN, O. BRUYERE, J. REGINSTER
Osteoporosis International, 2004. V. 15. P. 301–310

Метаболиты витамина D₃ альфакальцидол и кальцитриол (D-гормоны – AMBD) исследуются уже в течение двадцати лет, но доступно лишь небольшое количество спорных результатов из высококачественных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Цель работы – представить новую доказательную информацию, количественно суммировать влияние AMBD на минеральную плотность кости (МПКТ) и частоту переломов. Проведены: систематическое изучение РКИ, содержащих значимые результаты, современных обзоров, извлечение данных и оценка качества результатов, скрытых от авторов, а также всесторонний метаанализ имеющихся в наличии данных. Критериями включения были: РКИ по кальцитриолу или альфакальцидолу, МПКТ или переломам у здоровых пациентов, пациентов с остеопенией или остеопорозом, подвергающихся или не подвергающихся действию глюкокортикоидов (ГК). Анализ результатов был выполнен систематически с использованием специализированной профессиональной программы, разделён по результатам, целевым пациентам, качеству исследования и типу контрольной группы. С помощью математических моделей рассчитывалось влияние терапии AMBD (ВТ AMBD) на потерю костной ткани, на основе измерений МПКТ, а также оценивали относительный риск (ОР) переломов. Из найденных и впоследствии рассмотренных исследований 17 статей соответствовали критериям включения и были изучены. Рейтинг качества колебался в пределах от 20% до 100%, в среднем (стандартное отклонение) 72 (22)%. Альфакальцидол и кальцитриол показали одинаковую эффективность по влиянию на МПКТ и переломы: $p > 0,13$. При оценке ВТ AMBD выявлен положительный эффект у пациентов, не получающих ГК, и он в целом составил: $-0,39$ ($p < 0,001$). Для поясничного отдела позвоночника ВТ AMBD составило $0,43$ ($p < 0,001$). AMBD достоверно уменьшали суммарный риск переломов: ОР = $0,52$ ($0,46; 0,59$), а также отдельно ОР для позвоночных и внепозвоночных переломов: ОР = $0,53$ ($0,47; 0,60$) и ОР = $0,34$ ($0,16; 0,71$) соответственно. Не было найдено статистических различий между результатами исследований на здоровых пациентах и больных с остеопорозом или зависимости от факта приёма препаратов кальция в группах контроля. Лечение AMBD было оценено для сохранения костной массы позвоночника в пяти исследованиях на пациентах с глюкокортикоидным остеопорозом, ВТ AMBD – $0,43$ ($p < 0,001$). Только два исследования были целенаправленно адресованы влиянию AMBD на частоту переломов позвоночника. Ни одно из них не представило достоверных результатов, и суммарный ОР также не достиг достоверного уровня. Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал эффективность AMBD

в отношении уменьшения потери МПКТ и предотвращения переломов у пациентов, не получающих глюкокортикоидную терапию, а также сохранения МПКТ у пациентов, получающих глюкокортикоидную терапию. Возможность предотвращения переломов при назначении AMBD пациентам, получающим глюкокортикоидную терапию, требует дополнительных доказательств.

Профилактика и лечение глюкокортикоид-индуцированного остеопороза аналогами активного витамина D₃: обзор с метаанализом рандомизированных контролируемых исследований, включая пациентов после трансплантации органов

R.N.J. DE NIJS, J.W.C. JACOBS, A. ALGRA,
W.F. LEMS, J.W.J. BIJLSMA
Osteoporosis International, 2004. V. 15. P. 589–602

Целью этого обзора с метаанализом было установить, рационально ли использовать альфакальцидол и кальцитриол – активные метаболиты витамина D₃ и их аналоги (AMBD) для лечения или предотвращения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза, и сравнить действие AMBD с другой антиостеопоротической терапией. Проведен систематический поиск в MEDLINE/PubMed (1966–2003). В анализ включены как испытания на животных, так и клинические исследования на людях с результатами по применению AMBD для предотвращения или лечения глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. Эксперименты на животных и фундаментальные исследования AMBD рассмотрены как качественный обзор. Первичной конечной точкой метаанализа (количественный обзор) клинических исследований (включая работы по пересадке органов) явились изменения в минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника, или минерального содержания кости; второй конечной точкой были случаи переломов позвонков с вычислением относительного риска переломов (ОР). Было найдено и проанализировано пятьдесят четыре статьи. Эксперименты на животных и фундаментальные исследования показали, что AMBD могут задерживать потери костной ткани во время приёма глюкокортикоидов. По результатам анализа клинических исследований ВТ AMBD по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, неактивным витамином D₃ и/или кальцием составило $0,35$ (95% доверительный интервал (ДИ) – $0,18, 0,52$). По сравнению с бисфосфонатами ВТ AMBD составило $-1,03$ (95% ДИ $-1,71, -0,36$). Оценка ОР переломов позвонков при использовании AMBD по сравнению с отсутствием лечения или плацебо, терапией неактивным витамином D₃ и/или кальцием была $0,56$ (95% ДИ – $0,34, 0,92$), а по сравнению с бисфосфонатами $1,20$ (95% ДИ – $0,32, 4,55$). AMBD не только сохраняют кость на фоне применения глюкокортикоидов более эффективно, чем отсутствие лечения, плацебо, витамин D₃ и/или кальций, но и снижают риск новых переломов позвонков. Бисфосфонаты, однако, более эффективны в сохранении костной ткани и уменьшении риска переломов позвонков, чем AMBD.

Алендронат для предупреждения остеопороза: 7-летнее наблюдение

**P.N. SAMBROOK, J.P. RODRIGUEZ, R.D. WASNICH,
M.M. LUCKEY, A. KAUR, L. MENG, A. LOMBARDI**
Osteoporosis International, 2004. V. 15. P. 483–488

Исследование состояло из 3 фаз: 3 года, 2 года и 2 года. В первую 3-летнюю фазу было включено 445 женщин в ранней постменопаузе с МПКТ позвоночника >-2 по T-score. В 3-летнем исследовании и следующем за ним первом 2-летнем продолжении исследования было показано, что алендронат натрия (АЛ) сохранял или увеличивал минеральную плотность кости (МПКТ). Во втором 2-летнем пролонгированном исследовании 84 женщины, предварительно лечённые 5 или 10 мг АЛ ежедневно в течение первых 3 лет и 5 мг АЛ в течение 2 фазы исследования (группа А), были рандомизированы на группу, получающую 5 мг АЛ или плацебо. Другая группа из 59 женщин (группа В) получала 20 мг АЛ в течение первых 2 лет, плацебо в течение третьего года, и затем было продолжено наблюдение без лечения в течение 2 и 3 фаз. В группе А, продолжающей лечение АЛ, в течение 7 лет увеличение МПКТ в позвоночнике и большом вертеле составило 2,7–4,1 и 3,3–4,2% соответственно, в то время как МПКТ шейки бедра сохранилась на том же уровне. Пациенты, которые вначале получали 10 мг АЛ, сохранили МПКТ всего тела неизменной, тогда как те, кто получал 5 мг АЛ, показали небольшое, но достоверное снижение МПКТ всего тела через 7 лет. Среди женщин, которые получали АЛ 5 мг в течение 4–7 лет и 10 мг в первые 3 года, было отмечено несколько большее увеличение МПКТ в большинстве отделов скелета в конце исследования по сравнению с теми, кто получал 5 мг алендроната в первые 3 года. В течение 6–7 года исследования пациенты, которые были переведены на приём плацебо в течение предыдущих двух лет, показали достоверное уменьшение МПКТ в области шейки бедра, тогда как динамика МПКТ в других областях скелета не была достоверной. У женщин из группы В МПКТ достоверно снизилась во всех измеренных отделах скелета в течение 4–7 лет, когда они не получали никакого лечения. Таким образом, прием АЛ 5 мг или 10 мг ежедневно в течение 7 лет предотвращает потерю МПКТ у женщин в ранней постменопаузе. Пациенты, которые начали лечение с 10 мг АЛ, показали большее увеличение МПКТ по сравнению с теми, кто начал лечение с 5 мг АЛ. У женщин в ранней постменопаузе, которые прекратили приём АЛ после 2 лет лечения, МПКТ достоверно уменьшилась во всех измеряемых областях скелета, несмотря на исходно более высокую дозу – 20 мг ежедневно. АЛ в целом хорошо переносился в течение 7 лет лечения.

Гистоморфометрическая оценка ежедневного и интермиттирующего приема ибандроната у женщин с постменопаузальным остеопорозом: результаты из BONE-исследования

**R.R. RECKER, R.S. WEINSTEIN, C.H. CHESNUT III,
R.C. SCHIMMER, P. MAHONEY, C. HUGHES,
B. BONVOISIN, P.J. MEUNIER**
Osteoporosis International, 2004. V. 15. P. 231–237

Применение ибандроната, в ежедневном или интермиттирующем режиме, с интервалом между приемами препарата более 2 месяцев, достоверно снижало частоту переломов

тел позвонков, увеличивало минеральную плотность кости (МПКТ) и уменьшало уровни биохимических маркеров костного метаболизма в III фазе рандомизированного исследования у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Костная гистоморфометрия была выполнена у части женщин, включенных в это исследование, для оценки качества кости и архитектоники. Пациенты были рандомизированы в три группы: группу плацебо, группу пациенток, ежедневно принимающих ибандронат (2,5 мг/день), и группу интермиттирующего приёма ибандроната (20 мг через день 12 приемов за каждые 3 месяца). Из общего исследования, включившего 2946 пациентов, 110 были рандомизированно отобраны для проведения биопсии из крыла подвздошной кости на 22 месяце или на 34 месяце лечения. Первичной целью оценки безопасности препарата было измерение толщины остеоида в трабекулярной кости для исключения дефектов минерализации, индуцируемых лечением. Вторичными целями оценки безопасности были измерение объема кости, анализ показателей метаболизма кости и микроархитектоники. Оценка эффективности проводилась на основании анализа состояния минерализованной поверхности кости. Во всех биопсийных образцах отмечено сохранение костной структуры во вновь сформированной трабекулярной кости. Не было обнаружено фиброза костного мозга и признаков клеточной токсичности. При количественной оценке состояния костного матрикса не выявлено ухудшения в минерализации: толщина остеоида оставалась исходной или значительно меньшей в группах ибандроната по сравнению с группой плацебо. Все вторичные показатели безопасности и параметр эффективности характеризовались продукцией вновь сформированной кости нормального качества и умеренным снижением показателей костного метаболизма при обоих режимах приёма ибандроната по сравнению с плацебо. Длительное лечение ибандронатом даже при расширении интервала между приемами доз препарата более 2 месяцев приводило к образованию кости нормального качества у женщин с постменопаузальным остеопорозом.

Использование добавок кальция и препаратов для лечения остеопороза у женщин и мужчин с недавними переломами

**A. PRO-RISQUEZ, S.S. HARRIS, L. SONG, S. RUDICEL,
B. BARNEWOLT, B. DAWSON-HUGHES**
Osteoporosis International, 2004. V. 15. P. 689–694

Пациенты с переломами, произошедшими при низком уровне травмы (остеопоротические переломы), входят в группу высокого риска будущих переломов. Именно таким пациентам должна быть проведена диагностика остеопороза и назначено адекватное лечение. Настоящее исследование планировалось для оценки частоты назначений врачами антиостеопоротических препаратов и/или добавок кальция и витамина D во время и после острого перелома. У 106 пациентов, средний возраст $66,7 \pm 10,3$ года, были уточнены данные медицинского анамнеза и проведено анкетирование по опроснику питания в приёмном отделении сразу после травмы (ургентный госпиталь) и затем через 6 и 12 месяцев (по телефону). Через 6 месяцев после перелома из 86 пациентов, с которыми удалось установить контакт, 36,2% женщин и 7,4% мужчин недавно обсуждали проблему остеопороза с их семейным врачом. Через 6 месяцев после перелома только 24,2% женщин и 3,6% мужчин получали препараты для профилактики остеопороза (по сравнению с 27,8% и

3,6% до перелома). Через 6 месяцев после перелома 52,6% женщин и 10,7% мужчин указали, что их врач недавно рекомендовал кальций или витамин D. Среди женщин, которым врач недавно посоветовал использовать кальций или витамин D, использование этих препаратов возросло с 63,3% до 90% ($p=0,021$) и ежедневное потребление кальция в пище увеличилось от $1,5\pm 1,1$ до $2,4\pm 1,9$ порции/день ($p=0,016$). Только трое мужчин получили подобный совет и двое из них обратили на это внимание. Среди женщин и мужчин, которые не получили подобной рекомендации, не было достоверного увеличения использования препаратов кальция или увеличения его ежедневного приёма с пищей. Через 12 месяцев опрос показал, что изменений в назначениях не было, а у 9,6% женщин и 4,3% мужчин произошел новый перелом. Сделан вывод, что наличие перелома в анамнезе не увеличивает вероятность фармакологического лечения остеопороза. После перелома женщины увеличили приём добавок кальция и ежедневное потребление кальция в пище, как это было рекомендовано их врачом. Это подсказывает, что врач первичного звена может влиять на возможность профилактики последующих переломов, назначая антиостеопоротические препараты.

**Импульсная терапия эстрогенами
для предотвращения постменопаузального
остеопороза.**

**Двухлетнее рандомизированное, двойное слепое,
плацебо-контролируемое исследование**

**T.F. NIELSEN, P. RAVN, Y.U.Z. BAGGER, L. WARMING,
C. CHRISTIANSEN**
Osteoporosis International, 2004. V. 15. P. 168–174

Целью этого исследования было оценить эффективность импульсной терапии эстрогенами (17 β -эстрадиол интраназально) для предотвращения потери костной ткани в постменопаузе. 386 женщин (40–65 лет) с длительностью менопаузы менее 5 лет были рандомизированы на группы плацебо, 17 β -эстрадиола 150 мкг или 300 мкг, которые они получали ежедневно в течение 2 лет. Женщинам с интактной маткой дополнительно назначали прогестерон 200 мг в течение 14 дней каждого 28-дневного цикла. Женщины из группы плацебо получали плацебо прогестерон. Первичной конечной целью была оценка изменений минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничных позвонков (L_2-L_4) и шейки бедра. Вторичной целью была оценка маркеров костного метаболизма: сывороточного остеокальцина как маркера костеобразования и С-терминального телопептида в моче, как маркера костной резорбции. МПКТ достоверно увеличилась во всех измеренных участках скелета у женщин, получавших активное лечение в дозозависимом отношении, разница по сравнению с плацебо составила 5,2% и 6,7% в позвоночнике и 3,2% и 4,7% в шейке бедра, соответственно для 150 мкг и 300 мкг ($p<0,001$). С другой стороны, снижение МПКТ по сравнению с исходным уровнем на -3,2% и -3,3% в позвоночнике и бедре соответственно было обнаружено у женщин, получавших плацебо ($p<0,001$). У пациентов с (как минимум) одним фактором риска для остеопоротического перелома разница между плацебо и 150 мкг или 300 мкг была еще выше в позвоночнике (5,4% и 7,4% соответственно) и в шейке бедра (4,0% и 5,2% соответственно). С-терминальный телопептид уменьшился от исходного уровня на 39% и 46% и остеокальцин на 22% и 27% в группе 150 мкг и группе 300 мкг (все $p<0,001$ по сравнению с

плацебо). Выявлена достоверная сильная корреляция между изменениями маркеров костного метаболизма через 1 год и МПКТ через 2 года, подтверждающая, что динамика костных маркеров может быть предиктором ответа МПКТ на гормональную терапию. Приверженность к лечению (комплаентность) и общая переносимость препаратов были хорошими. Это исследование показывает, что импульсная терапия эстрогенами в дозе 150 мкг и 300 мкг ежедневно дозозависимо предотвращает потерю костной ткани в разных отделах скелета и нормализует уровень маркеров костного метаболизма до уровня в пременопаузе.

**Эффект трансдермальной заместительной
терапии эстрогенами в течение года
на минеральную плотность кости
и биохимические маркеры костного метаболизма
у пациентов с остеопенией в постменопаузе
на фоне системной красной волчанки:
рандомизированное, двойное слепое,
плацебо-контролируемое исследование**

**H.P. BHATTOA, P. BETTEMBUK, A. BALOGH,
G. SZEGEDI, E. KISS**
Osteoporosis International, 2004. V. 15. P. 396–404

Изучен эффект трансдермальной заместительной терапии эстрогенами в течение года на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и биохимические маркеры костного метаболизма у пациенток с остеопенией в постменопаузе на фоне системной красной волчанки (СКВ) в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании. Пациенты с СКВ были рандомизированы распределены на группу лечения (эстрадиол; 50 мкг трансдермальный 17 β -эстрадиол; $n=15$) и группу плацебо ($n=17$). Пациентки обеих групп получали 5 мг орального медроксипрогестерона ацетата непрерывно, 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D₃. Измеряли МПКТ поясничных позвонков (L_1-L_4) шейки бедренной кости и общий показатель проксимального отдела бедра исходно и через 6 и 12 месяцев. Уровень сывороточного остеокальцина (ОК) и продукты деградации коллагена 1 типа – С-терминальные телопептиды (СТх) были измерены до лечения и через 3, 6 и 12 месяцев. Выявлены достоверные различия в процентном измерении МПКТ L_1-L_4 через 6 месяцев между двумя группами, притом что исходный уровень МПКТ был взят за 100%: $103,24\pm 3,74\%$ (группа эстрадиола) по сравнению с $98,99\pm 3,11\%$ (группа плацебо); $p<0,005$. В группе эстрадиола было отмечено достоверное уменьшение уровня СТх между начальным показателем и всеми последующими визитами ($p<0,05$). Не было зарегистрировано достоверных различий в индексе активности СКВ и индексе повреждения – показателей, принятых Международным обществом по изучению СКВ и Американской Коллегией Ревматологов (ACR), а также не изменялись дозы кортикостероидов в течение периода исследования. Таким образом, трансдермальный эстрадиол может предотвратить потерю костной ткани в поясничном отделе позвоночника и бедре у женщин в постменопаузе с СКВ, без увеличения активности заболевания. Значительное количество пациенток, выбывших из исследования (8/15), может указывать на то, что эффект от заместительной гормональной терапии в таких группах высокого риска остеопороза, как женщины с СКВ, может быть достигнут только у небольшого количества пациенток, при условии учета всех показаний и противопоказаний и строгого им следования.