

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОТЕРИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСТЕОПЕНИЕЙ

MICHAEL MCCLUNG, MD, PAUL MILLER, MD, CHRIS RECKNOR, MD, PETER MESENBRINK, PHD, CHRISTINA BUCCI-RECHTWEIG, MD, AND CLAUDE-LAURENT BENHAMOU, MD
Obstet Gynecol 2009; 114:999-1007

Профилактика остеопоротических переломов, особенно бедренной кости и позвонков, – это важная проблема здравоохранения. Подобные переломы сопровождаются повышенным риском осложнений и смерти, поэтому эффективная стратегия их профилактики может оказать значительное влияние на заболеваемость и несколько меньшее, но существенное влияние на смертность пожилых людей. 1–3 Хотя у женщин с остеопенией риск развития переломов ниже, чем у женщин того же возраста с остеопорозом, тем не менее, при отсутствии лечения у них высока вероятность развития остеопороза. Более того, большинство переломов регистрируют у пациенток с остеопенией. 4 В последних рекомендациях женщинам постменопаузального возраста с остеопенией и со средним или высоким риском переломов (оценивают с помощью валидированных методов, таких как FRAX) предлагается назначать лекарственные средства, предназначенные для лечения остеопороза. 5 Пероральные бисфосфонаты предупреждают потерю костной ткани после наступления менопаузы у женщин более молодого и старшего возраста. 6–8. Однако в клинической практике многие пациентки плохо выполняют рекомендации врача и принимают пероральные бисфосфонаты в течение не более нескольких месяцев. 9 В связи с этим важное значение имеет применение эффективного препарата, обеспечивающего высокую приверженность пациенток.

В клинических исследованиях доказано, что ежегодные инфузии золедроновой кислоты в дозе 5 мг в течение 3 лет снижают риск переломов позвонков, бедренной кости и внепозвоночных переломов и увеличивают МПК поясничных позвонков и бедренной кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом. 10 Кроме того, препарат снижал риск повторных клинически явных переломов у мужчин и женщин, недавно перенесших остеопоротический перелом бедренной кости. 11

Целью данного исследования было изучение эффективности и переносимости внутривенных инфузий золедроновой кислоты в дозе 5 мг у женщин постменопаузального возраста с остеопенией. В 2-летнем исследовании изучали эффективность двух и одной инфузии препарата, чтобы оценить возможность сокращения числа инфузий для профилактики потери костной ткани.



МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Рандомизированное, многоцентровое (25 центров), двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в течение 24 месяцев. Рандомизацию проводили в отношении 1:1:1 блоками со стратификацией: страту I составили женщины с длительностью менопаузы менее 5 лет и страту II – женщины с длительностью менопаузы ≥ 5 лет. Рандомизированным пациенткам назначали 1) золедроновую кислоту в дозе 5 мг внутривенно после рандомизации и через 12 месяцев (группа ЗОЛ 2 x 5 мг); 2) золедроновую кислоту в дозе 5 мг после рандомизации и плацебо через 12 месяцев (группа ЗОЛ 1 x 5 мг) или 3) плацебо после рандомизации и через 12 месяцев (группа плацебо).

МПКТ измеряли через 6, 12 и 24 месяца. Безопасность и другие показатели эффективности оценивали через 1 месяц (визит 4) и 3 месяца (визит 5), затем каждые 3 месяца (до месяца 18) и через 24 месяца (визит 11). Сразу после скрининга все пациентки начинали прием кальция в дозе 500-1200 мг/сут и витамина D в дозе 400-800 МЕ, который они продолжали до конца исследования.

В исследование включали женщин в возрасте 45 лет и старше в период постменопаузы. Критерием включения служила низкая костная масса – индекс Т менее -1,0 и более -2,5 в области поясничных позвонков и индекс Т более -2,5 в области шейки бедра. Критериями исключения были наличие более одного перелома позвонка выше 1 степени или любого перелома позвонка 2 или 3 степени, уровень витамина D менее 15 нг/мл перед рандомизацией, почечная недостаточность (расчетный клиренс креатинина менее 30,0 мл/мин), гиперкальциемия ($\geq 2,75$ ммоль/л) или гипокальциемия (сывороточный кальций $\leq 2,0$ ммоль/л) при визите 1, а также лечение пероральными бисфосфонатами, кальцитонином, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, эстрогенами или тиболоном (пациентки могли быть включены в исследование после отмывочной фазы, указанной в протоколе) или применение внутривенных бисфосфонатов, стронция или натрия фторида. Пациенток стратифицировали с учетом длительности менопаузы (менее 5 лет или 5 лет и более).

Первичным критерием эффективности было изменение МПК поясничных позвонков (L1–L4) через 24 месяца

по сравнению с исходной. Вторичные критерии эффективности включали в себя изменение (в %) МПК поясничных позвонков через 12 месяцев и головки, шейки бедра, большого вертела и дистальной части лучевой кости через 12 и 24 месяца и изменения маркеров резорбции (сывороточные С-терминальные телопептиды коллагена I типа) и костеобразования (N-терминальный пропептид сывороточного проколлагена I типа и костная щелочная фосфатаза) костной ткани через 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18 и 24 месяца. МПК измеряли при скрининге и во время исследования с помощью двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппаратах Hologic или GE Lunar. Безопасность оценивали на основании регулярного мониторингирования нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений. Определяли их тяжесть и связь с исследуемым препаратом. Анализ эффективности производился в на популяции intent-to-treat, включившей всех рандомизированных пациенток. Безопасность анализировали у всех рандомизированных женщин, получавших исследуемый препарат

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе скрининга были обследованы 1140 женщин; 581 из них была рандомизирована на три группы: ЗОЛ 2 x 5 мг (n=198), ЗОЛ 1 x 5 мг (n=181) и плацебо (n=202). Доля пациенток, завершивших исследование, была сопоставимой в трех группах: 91%, 85% и 93%, соответственно. Демографические и исходные показатели трех групп были сопоставимыми.

У пациенток, получавших ЗОЛ 2 x 5 мг и ЗОЛ 1 x 5 мг, средняя МПК поясничных позвонков через 24 месяца значительно увеличилась по сравнению с плацебо. Изменения МПК в трех группах составили 5,18% (95% доверительный интервал [ДИ] 4,64, 5,71), 4,42% (95% ДИ 3,87, 4,97) и -1,32% (95% ДИ -1,85, -0,80), соответственно (P<.001 по сравнению с плацебо). Значительное увеличение МПК поясничных позвонков при применении золедроновой кислоты было также отмечено через 12 месяцев (p<.001 по сравнению с плацебо). Двукратное и однократное введение золедроновой кислоты привело также к значительному увеличению МПК проксимальной отдела бедренной кости через 12 и 24 месяца по сравнению с плацебо

Во всех точках исследования сывороточные уровни С-терминальных телопептидов коллагена I типа, N-терминального пропептида проколлагена I типа и костной формы щелочной фосфатазы значительно снизились в обеих группах женщин, получавших золедроновую кислоту, по сравнению с плацебо ($P < .001$).

Обе схемы применения золедроновой кислоты хорошо переносились, а частота нежелательных явлений была сходной в трех группах (93,9%, 95,6% и 92,1% в группах ЗОЛ 1 x 5 мг, ЗОЛ 2 x 5 мг и плацебо, соответственно). Как и при внутривенном введении других бисфосфонатов основными нежелательными явлениями были боль, лихорадка, озноб, миалгии и тошнота, развивавшиеся после инфузии. Эти симптомы наблюдались у 8-20% пациенток, получавших золедроновую кислоту, и примерно 2% пациенток группы плацебо. Симптомы обычно были легко или умеренно выраженными, появлялись в течение первых 3 дней после введения препарата, сохранялись короткое время (в большинстве случаев 3 и менее дней) и чаще всего хорошо переносились. Частота этих нежелательных явлений значительно снизилась (1-7%) после второй инфузии золедроновой кислоты, что подтверждало полученные ранее данные Black и соавт. Общая частота серьезных нежелательных явлений была сходной в трех группах (10,6%, 9,4% и 11,4% в группах ЗОЛ 1 x 5 мг, ЗОЛ 2 x 5 мг и плацебо, соответственно). Одна пациентка, из группы ЗОЛ 2 x 5 мг, умерла от сепсиса, не связанного с исследуемым препаратом. У 19 пациенток наблюдались переломы (6 в группе ЗОЛ 2 x 5 мг, 4 в группе ЗОЛ 1 x 5 мг и 9 в группе плацебо). Случаев фибрилляции предсердий, остеонекроза челюсти или изменений функции почек не выявили.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования показали, что двукратное (с интервалом 1 год) или однократное введение золедроновой кислоты 5мг эффективно в профилактике потери костной ткани в области поясничного отдела позвоночника и проксимальной части бедренной кости у женщин постменопаузального возраста с остеопенией. В пользу этого свидетельствовало значительное увеличение МПК позвонков и бедренной кости через 12 и 24 месяца по сравнению с исходными значениями и по сравнению с плацебо ($P < .001$). Увеличение МПК через 24 месяца у женщин, которым золедроновую кислоту вводили дважды с интервалом 1 год, подтвердило результаты предыдущих исследований у женщин с постменопаузальным остеопорозом^{10,12} и пациентов с остеопоротическими переломами шейки бедра.¹¹ Как и в предыдущих исследованиях,^{8,10,12} средняя МПК несколько снизилась в группе плацебо. Ранее было установлено, что риск переломов увеличивается по мере снижения МПК у нелеченных пациенток,^{13,14} а бисфосфонаты предупреждают потерю костной ткани и сохраняют архитектуру трабекул у женщин постменопаузального возраста.¹⁵ В исследовании Os des Femmes de Lyon среди 158 зарегистрированных переломов 76 (48%) были отмечены у 48% женщин с остеопенией и только 8% - у 31% женщин с нормальной МПК.¹⁶ В проспективном исследовании у американок в возрасте 65 лет и старше 46% переломов бедренной кости отмечались у женщин с остеопорозом, а 54% - у женщин с более высокой МПК.¹⁷ Siris и соавт. (2001) в исследовании National Osteoporosis Risk Assessment показали, что у женщин с остеопенией риск переломов на 73% выше, чем у женщин с нормальной МПК.⁴

Как и в других исследованиях, через 12 месяцев после введения золедроновой кислоты в дозе 5 мг показатели резорбции и образования костной ткани значительно снизились. После второй инфузии препарата через 12 месяцев снижение маркеров костного обмена в группе ЗОЛ 2 x 5 мг было сходным с таковым в течение первого года иссле-

дования. Наоборот, маркеры костного обмена продолжали медленно увеличиваться у пациенток, которым через 1 год вместо золедроновой кислоты вводили плацебо (группа ЗОЛ 1 x 5 мг), однако оставались в пределах пременопаузальных значений. В нескольких исследованиях увеличение маркеров костного обмена коррелировало со снижением МПК¹⁶⁻²³ и позволяло предсказать развитие переломов независимо от МПК.²⁴

На протяжении последнего десятилетия активно обсуждались адекватность и затратная эффективность медикаментозной терапии у женщин постменопаузального возраста с остеопенией.²⁵⁻²⁹ Важное значение для оценки необходимости лечения остеопороза имеет выявление факторов риска переломов.^{4,30,31} Низкая костная масса – это фактор риска развития остеопороза, а профилактика дальнейшей потери костной ткани может сопровождаться снижением риска переломов.³²

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что золедроновая кислота в дозе 5 мг (две инфузии с интервалом 1 год или одна инфузия) – это хорошо переносимое и эффективное средство профилактики потери костной ткани у женщин постменопаузального возраста с остеопенией.

ЛИТЕРАТУРА

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285:785-95.
2. Miller RG. Osteoporosis in postmenopausal women. Therapy options across a wide range of risk for fracture. Geriatrics 2006;61:24-30.
3. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada [published errata appear in CMAJ 2003;168:400, CMAJ 2003;168: 676, and CMAJ 2003;168:544]. CMAJ. 2002;167 (10 Suppl): S1-34.
4. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA 2001;286:2815-22.
5. National Osteoporosis Foundation 2008. Available at: <http://www.nof.org/professionals/NOF+Clinicians+Guide.pdf>. Retrieved July 11, 2009.
6. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. Ann Intern Med 1998;128:253-61.
7. McClung M, Siris E, Cummings S, Bolognese M, Ettinger M, Moffett A, et al. Prevention of bone loss in postmenopausal women treated with lasofoxifene compared with raloxifene. Menopause 2006;13:377-86.
8. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone 2007;41:122-8.
9. Boccuzzi SJ, Folz SH, Omar MA, Kahler KH. Assessment of adherence and persistence with daily and weekly dosing regimens of oral bisphosphonates. Osteoporos Int 2005;16 (Suppl 4):S35-6.
10. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;356:1809-22.
11. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007;357: 1799-809.
12. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2002;346:653-61.
13. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. Bone 2000;27:687-94.
14. Reginster JY, Collette J, Neuprez A, Zegels B, Deroisy R, Bruyere O. Role of biochemical markers of bone turnover as prognostic indicator of successful osteoporosis therapy. Bone 2008;42:832-6.
15. Borah B, Dufresne TE, Ritman EL, Jorgensen SM, Liu S, Chmielewski PA, et al. Long-term risedronate treatment normalizes mineralization and continues to preserve trabecular architecture: sequential triple biopsy studies with micro-computed tomography. Bone 2006;39:345-52.
16. Sornay-Rendu E, Munoz F, Gamero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. J Bone Miner Res 2005;20:1813-9.
17. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al. Hip fracture in women without osteoporosis J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2787-93.
18. Menopause and osteoporosis update 2009. <http://www.sogc.org/guidelines/documents/Menopause+JOGC-Jan+09.pdf>. Retrieved July 11, 2009.

19. Drake WM, Kendler DL, Rosen CJ, Orwoll ES. An investigation of the predictors of bone mineral density and response to therapy with alendronate in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5759–65.
20. Lenora J, Ivaska KK, Obrant KJ, Gerdhem P. Prediction of bone loss using biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2007;18:1297–305.
21. Reginster JY, Deroisy R, Collete J, Albert A, Zegels B. Prediction of bone loss rate in healthy postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1997;60:261–4.
22. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: The OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999;14: 1614–21.
23. Rogers A, Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause. *J Bone Miner Res* 2000;15:1398–404.
24. Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone* 2007;40:716–22.
25. McClung MR. Osteopenia: to treat or not to treat? *Ann Intern Med* 2005;142:796–7.
26. Watts NB. What is osteopenia, and what should be done about it? *Cleve Clin J Med* 2006;73:29–.
27. Khosla S, Melton III LJ. Clinical practice. Osteopenia. *N Engl J Med* 2007;356:2293–300.
28. Schousboe JT, Nyman JA, Kane RL, Ensrud KE. Cost-effectiveness of alendronate therapy for osteopenic postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2005;142:734–41.
29. Meadows ES, Klein R, Rousculp MD, Smolen L, Ohsfeldt RL, Johnston JA. Cost-effectiveness of preventative therapies for postmenopausal women with osteopenia. *BMC Womens Health* 2007;7:6.
30. Chen YT, Miller PD, Barrett-Connor E, Weiss TW, Sajjan SG, Siris ES. An approach for identifying postmenopausal women age 50–64 years at increased short-term risk for osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2007;18:1287–96.
31. Simon JA. Does osteopenia warrant treatment? *Menopause* 2005;12:639–48.
32. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:231–6.