

Длительное применение препарата Бонвива для лечения постменопаузального остеопороза: новые данные

О.Б. Ершова, К.Ю. Белова, А.В. Назарова

Ярославская государственная медицинская академия

Остеопороз является заболеванием, имеющим большое социальное значение. Его лечение представляет собой сложную задачу и сопряжено с проблемой низкой приверженности пациентов приему препаратов и риском побочных эффектов. Ибандронат относится к группе бисфосфонатов. Проведенные исследования доказали эффективность двух его лекарственных форм (1 таблетка 1 раз в месяц и внутривенная инъекция 1 раз в 3 мес) в отношении снижения риска переломов костей. В настоящее время получены данные исследований длительной терапии этим препаратом, которые демонстрируют его благоприятное влияние на минеральную плотность костной ткани и маркеры костного метаболизма. Кроме того, показана высокая безопасность препарата при длительном использовании.

Ключевые слова: остеопороз, бисфосфонаты, ибандронат, риск переломов.

Контакты: Ольга Борисовна Ершова olga-yershova@yandex.ru

LONG-TERM USE OF BONVIVA FOR THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS: NEW EVIDENCE

O.B. Yershova, K.Yu. Belova, A.V. Nazarova

Yaroslavl State Medical Academy

Osteoporosis is a disease of great social importance. Its treatment is a complicated problem and it is associated with low compliance and a risk for adverse reactions. Ibandronate belongs to a group of bisphosphonates. The performed trials have proven the efficacy of its two formulations (a tablet once monthly and intravenous injection once every 3 months) in reducing the risk of bone fractures. At present there are data of trials of long-term therapy with this drug, which demonstrate its positive effect on bone mineral density and bone metabolism markers. The agent has been also shown to be highly safe when used long.

Key words: osteoporosis, bisphosphonates, ibandronate, fracture risk.

Contact: Olga Borisovna Yershova olga-yershova@yandex.ru

Значение проблемы остеопороза (ОП) в первую очередь определяется его последствиями — переломами позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими значительный рост заболеваемости, инвалидности и смертности у таких пациентов.

Основная цель лечения ОП — предотвращение переломов костей. Согласно данным национальных клинических рекомендаций по лечению ОП, в том числе российских [1], нитросодержащие бисфосфонаты относятся к препаратам первой линии для профилактики и лечения ОП. Они являются препаратами выбора, так как имеют доказанную эффективность в отношении снижения риска переломов и приемлемый профиль безопасности.

Ибандронат (ибандроновая кислота, Bonviva) — азотсодержащий бисфосфонат, который используется для лечения постменопаузального ОП более чем в 60 странах мира, в том числе в странах Европейского сообщества и США. В России применяются две его формы: таблетки по 150 мг для приема 1 раз в месяц и внутривенные инфузии в дозе 3 мг для введения 1 раз в 3 мес.

Известно, что приверженность терапии при ОП невысока. Во-первых, потому что необходим длительный (не менее 3–5 лет) прием препаратов; во-вторых, у большинства пациентов ОП не сопровождается какими-либо

постоянными симптомами. Хронический болевой синдром в спине наблюдается у небольшого числа больных, страдающих множественными переломами тел позвонков, при других вариантах заболевания мотивация пациентов к регулярной терапии не столь высока. Низкая приверженность терапии отмечена и для группы бисфосфонатов в целом [2, 3], некоторые из этих препаратов нужно принимать ежедневно или еженедельно. Это послужило причиной создания лекарственных форм с более удобным режимом приема с увеличением интервала между дозами. Преимущество данного режима было продемонстрировано в исследованиях BALTO I и II [4, 5], в которые было включено 692 женщины: по 3 мес пациентки принимали ибандронат 1 раз в месяц в дозе 150 мг или алендронат 1 раз в неделю в дозе 70 мг. В обоих исследованиях пациентки предпочли прием ибандроната (71% женщин), при этом 77% женщин считали его более удобным для терапии. В другом 6-месячном исследовании PERSIST, проведенном в Великобритании, показано, что применение ибандроната 1 раз в месяц на 47% увеличивает количество пациентов, постоянно принимающих препарат [6].

По сравнению с препаратами, которые нужно применять более часто, таблетки для приема 1 раз в месяц повышают приверженность лечению, что приводит к лучшим

клиническим результатам. Преимущество внутривенного введения ибандроната — увеличение интервала между введениями до 3 мес, независимость от приема пищи и положения тела после приема препарата, возможность безопасного использования у пациентов с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Таким образом, форма для внутривенного введения особенно предпочтительна у пациентов с низкой приверженностью лечению и у тех, кто не может соблюдать требования к приему таблетированных форм, в том числе из-за развития побочных эффектов. Препарат вводится в виде короткой (15–30 с) болюсной инъекции. Внутривенный ибандронат имеет большую биодоступность, чем пероральная форма (100% против 0,6%), и может назначаться реже для обеспечения такой же или большей общей годовой кумулятивной дозы (АСЕ — annual cumulative exposure) [7].

В основе действия ибандроната, как и других бисфосфонатов, лежит снижение резорбции, обусловленной избыточной активностью остеокластов. Ибандронат связывается с кристаллами гидроксиапатита в костном матриксе, после чего захватывается остеокластами. Блокада внутриклеточного мевалонатного пути [8, 9] (на уровне фарнезилпирогосфат-синтетазного фермента [10]) приводит к инактивации и/или апоптозу клеток.

Влияние на риск переломов. Проведен ряд рандомизированных клинических исследований эффективности ибандроната для профилактики или лечения ОП. При постменопаузальном ОП изучалась эффективность таблетированных (2,5 мг [11–13] и 150 мг [14–17]) и внутривенной (3 мг 1 раз в квартал [18–21]) форм. Во всех исследованиях наряду с ибандронатом пациенты ежедневно принимали препараты кальция (500 мг) и витамин D (400 МЕ).

Одним из первых было РКИ BONE: по сравнению с плацебо 3-летний прием препарата в дозе 2,5 мг ежедневно снижал риск новых переломов позвонков по данным морфометрии на 62% и новых клинических переломов позвонков на 49%. В субпопуляции пациенток с высоким риском внепозвоночных переломов было показано достоверное снижение их частоты: на 60% — у женщин с Т-критерием в позвоночнике ниже -2,5 SD и предшествующими переломами в предыдущие 5 лет и на 69% — у пациенток с Т-критерием в шейке бедра менее -3,0 SD [11, 22].

Влияние препарата на риск возникновения переломов при приеме в интермиттирующем режиме (150 мг 1 раз в мес в таблетках или 3 мг 1 раз в квартал внутривенно) в проспективных исследованиях отдельно не оценивалось. Были проведены 2-годичные исследования MOBILE и DIVA, в которых данные формы сравнивали с дозой 2,5 мг ежедневно. При обоих вариантах прерывистого введения препарата отмечено большее положительное влияние на минеральную плотность кости (МПК), чем при ежедневном приеме препарата; прирост МПК сохранялся и через 3 года наблюдения.

Длительная терапия ибандронатом. Нет общепринятых рекомендаций относительно оптимальной длительности терапии ОП бисфосфонатами. Предполагается, что врач должен руководствоваться оценкой риска переломов у пациента, показателями эффективности и безопасности препарата при длительном приеме [23]. Эффективность при длительном использовании бисфосфонатов оценивалась в различных исследованиях: при 10-летнем применении алендрона-

та [24], 7-летнем использовании ризедроната [25] и 6-летнем внутривенном введении золедроната [26]. С целью оценки эффективности и безопасности длительного применения ибандроната также проведен ряд исследований.

Исследование MOBILE — международное исследование III фазы, сравнение эффективности и безопасности ежедневного и еженедельного приема ибандроната. Использованы следующие варианты приема препарата: по 50 мг 2 последовательных дня или однократно 100 или 150 мг. Основное 2-годичное исследование показало, что данный способ приема имеет как минимум такую же эффективность и так же хорошо переносится, как ежедневный прием [14, 27]. Через 2 года лечения МПК в позвоночнике и общем показателе бедренной кости повышалась достоверно больше в группе, принимавшей 150 мг ибандроната 1 раз в месяц ($p < 0,05$). Снижение уровня маркеров костной резорбции (С-концевых тепопептидов — СТХ) также было более выражено в данной группе через 3 мес приема препарата и сохранялось на протяжении всего времени лечения [28].

Для оценки эффективности и безопасности длительного приема ибандроната в дозе 150 мг 1 раз в месяц основное исследование MOBILE было продлено на 3 года (MOBILE LTE — long-term extension), в него вошло 719 женщин (358 получали препарат в дозе 100 мг в месяц, 361 — 150 мг в месяц). В результате анализа изменения МПК на фоне лечения были получены следующие данные [29]: через 60 мес терапии выявлено достоверное повышение массы кости в поясничных позвонках: при использовании дозы 100 мг — на 8,2% (95% ДИ 7,2; 9,2), 150 мг — на 8,4% (95% ДИ 7,5; 9,4). Повышение МПК в общем показателе бедренной кости отмечено через 12; 24 и 36 мес, после чего достигнуто плато и показатели устойчиво сохранялись до 5-го года наблюдения. Через 60 мес повышение МПК составило соответственно 3,0% (95% ДИ 2,3; 3,7) и 3,5% (95% ДИ 2,8; 4,1). В обеих лечебных группах динамика МПК в шейке бедра и большом вертеле имела те же тенденции, что и в общем показателе бедренной кости.

Изучены также маркеры костного метаболизма. Так, средний уровень СТХ быстро снизился уже в первые 3 мес использования ибандроната: на 50% (95% ДИ -57; -45) при приеме дозы 100 мг в месяц и на 66% (95% ДИ -70; -60) при использовании дозы 150 мг. Средние показатели данного маркера продолжали снижаться и достигли стабильного состояния на фоне приема ибандроната к 24-му месяцу, после чего супрессия сохранялась до 5-го года наблюдения. Сходные данные получены при изучении влияния препарата на содержание аминотерминального пропептида коллагена I типа (PINP), являющегося маркером костного образования. Снижение его концентрации отмечено к 12-му месяцу на 69% (95% ДИ -74; -65) и 72% (95% ДИ -79; -69) соответственно. Уровень маркера оставался прежним на протяжении 5 лет.

Безопасность. К наиболее частым (частота не менее 10% в обеих группах лечения) нежелательным явлениям (НЯ) относились назофарингит, боль в спине, артралгии и артериальная гипертензия. Гриппоподобный синдром отмечен у 5,1% пациенток в группе, принимавшей 100 мг ибандроната, и у 2,8% при использовании 150 мг препарата. Наиболее общими НЯ, которые хотя бы отдаленно могли быть связаны с приемом препарата, были гастроинтестинальные НЯ в виде диспепсии (7,4% в обеих группах), боли в эпигастрии (2,8 и 4,0% соответственно), тошноты (3,4%), диареи (2,3 и

1,7%) и гастрита (1,7 и 2,3%). Артралгии отмечены у 4,0% женщин только при приеме дозы 150 мг. Серьезные НЯ выявлены в 24,4% случаев при приеме дозы 100 мг и в 29,5% случаев при использовании дозы 150 мг, однако большинство из них возникло только у 1 пациентки за все время наблюдения. НЯ, которые повторялись у нескольких пациентов, были связаны в основном с ухудшением течения уже имевшихся заболеваний, а не с проводимым лечением. За 5 лет наблюдения не отмечено изменения гематологических или биохимических показателей. Не выявлено влияния препарата на функцию почек. Не получено данных о возникновении остеонекроза верхней челюсти [29].

Исследование DIVA — 2-годичное исследование, в котором показано, что внутривенное введение ибандроната является эффективным, хорошо переносится и представляет собой альтернативу оральной форме [30, 19]. Использовали два режима дозирования: 2 мг каждые 2 мес и 3 мг каждые 3 мес (ACE — 12 мг). При этом в обоих случаях после 2 лет лечения получен больший прирост ($p < 0,001$) МПК в позвоночнике по данным рентгеновской остеоденситометрии, чем при ежедневном приеме 2,5 мг препарата в таблетках (ACE — 5,5 мг, прирост соответственно — 6,4; 6,3% против 4,8%) [19]. Базируясь на результатах исследования DIVA, ибандронат внутривенно в дозе 3 мг ежеквартально был выбран для лечения постменопаузального ОП в США и Европе.

Исследование DIVA было также продлено на 3 года (DIVA LTE — long-term extension) для оценки изменения МПК, маркеров костного метаболизма и безопасности при длительном использовании внутривенной формы ибандроната у пациенток с постменопаузальным ОП [31].

DIVA LTE является открытой фазой 2-годичного рандомизированного двойного слепого исследования III фазы. В него включали пациенток в постменопаузе, завершивших участие в исследовании сравнительной эффективности ежедневного приема таблетированной формы и внутривенного введения ибандроната (>75% приверженности терапии внутривенным ибандронатом за первые 2 года). Пациентки, принимавшие 2 мг препарата каждые 2 мес или 3 мг каждые 3 мес, продолжили лечение в том же режиме; пациентки, принимавшие 2,5 мг ибандроната ежедневно или плацебо, были переведены на внутривенную форму.

В объединенный 5-летний анализ включено 497 пациенток. Выявлено продолжающееся увеличение показателей МПК позвоночника при использовании обеих доз ибандроната. К концу исследования отмечено увеличение МПК данной локализации на 8,4% (95% ДИ 7,5; 9,3) и 8,1% (95% ДИ 7,2; 8,9) в группах женщин, получавших препарат в дозах 2 и 3 мг соответственно. При сравнении с исходным уровнем в начале открытой фазы DIVA LTE через 60 мес при использовании дозы 2 мг и через 48 и 60 мес при применении дозы 3 мг отмечено незначительное и клинически незначимое снижение МПК в общем показателе бедренной

кости. Однако по сравнению с исходным уровнем исследования DIVA увеличение показателя МПК данной локализации составило 3,0% (95% ДИ 2,4; 3,5) и 2,8% (95% ДИ 2,1; 3,5). При этом небольшой прирост МПК в шейке бедра и области большого вертела наблюдался на протяжении всего исследования, в том числе и на 60-м месяце.

Изучение маркеров костного метаболизма показало, что средний уровень СТХ быстро снижался (более чем на 50%) в первые 6 мес лечения ибандронатом. В целом в последующие годы терапии уровень данного маркера оставался ниже исходного примерно на 40%, и эта закономерность сохранялась до 60-го месяца терапии. Уровень PINP быстро и отчетливо снижался в течение первого года терапии (на 74 и 63% при внутривенном введении ибандроната в дозах 2 и 3 мг соответственно). Значения обоих маркеров костного метаболизма на протяжении лечения соответствовали пременопаузальному уровню [32, 33]. Средние значения маркеров также несколько повысились через 3 года терапии в продленной фазе исследования.

Безопасность. Оценка безопасности проводилась у 518 пациенток. Основной спектр НЯ был сходным с таковым в исследовании MOBILE. К наиболее частым НЯ относились назофарингит, гриппоподобный синдром, боль в спине, артралгии и артериальная гипертензия. Гриппоподобный синдром отмечен у 8,3% пациенток, принимавших 2 мг ибандроната, и у 4,5% женщин, использовавших 3 мг. Кроме того, отмечались гастроинтестинальные явления: 20 и 14% в группах лечения соответственно в виде боли в эпигастрии, диспепсии, запора, тошноты, гастрита. В целом при анализе НЯ отмечено, что по сравнению с основным исследованием DIVA их частота не нарастала, не выявлено значимых различий между группами лечения и новых НЯ. Частота серьезных НЯ, включая переломы, нарушения мышечной и соединительной ткани, инфаркт миокарда, пневмонию, не превосходила таковую в популяции пожилых людей. За 5 лет лечения не наблюдалось изменения гематологических или биохимических показателей. Не получено данных о влиянии препарата на функцию почек (снижение клиренса креатинина составило 1,5 мл/мин в год в обеих лечебных группах), не было случаев возникновения остеонекроза верхней челюсти.

Таким образом, в настоящее время получены новые данные продленных фаз крупных рандомизированных клинических исследований MOBILE и DIVA, целью которых было изучение эффективности и безопасности ибандроната у женщин в постменопаузе при длительной (5 лет) терапии ОП. В результате этого подтверждена эффективность двух лекарственных форм (1 таблетка ежемесячно и 1 внутривенная инъекция ежеквартально) препарата в виде продолжающегося прироста МПК и сохранения низкого уровня маркеров костного метаболизма. Терапия ибандронатом безопасна и удобна для пациентов, что повышает их приверженность лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. М., 2008; 176 с.
2. Cramer J.A., Gold D.T., Silverman S.L. et al. A systematic review of persistence and

- compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteopor Int* 2007;18:1023–103.
3. Landfeldt E., Strom O., Robbins S. et al. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures — the

- Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteopor Int* (in press).
4. Emkey R., Koltun W., Beusterien K. et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a

- randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005;21(12):1895–903.
5. Hadji P., Minne H., Pfeifer M. et al. Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized, crossover study (BALTO II). *Joint Bone Spine* 2007;75(3):303–10.
6. Cooper A., Drake J., Brankin E. Investigators PERSIST (2006) Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 60:896–905.
7. Barrett J., Worth E., Baus F. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol* 2004;44:951–65.
8. Dando T.M., Noble S. Once-monthly ibandronate. *Treat Endocrin* 2005;4(6):381–7.
9. Croom K.F., Scott L.J. Intravenous ibandronate: in the treatment of osteoporosis. *Drugs* 2006;66(12):1593–601.
10. Russell R.G., Watts N.B., Ebetino F.H. et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteopor Int* 2008;19(6):732–59.
11. Chesnut 3rd C.H., Skag A., Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1241–9.
12. Bachmann G., Barr C.E., Gass M. Ibandronate reduces fracture rates in patients younger than 60 years with low lumbar spine bone mineral density. *Obstet Gynecol* 2006;107(Suppl. 4):82–3.
13. Felsenberg D., Miller P., Armbrrecht G. et al. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2005;37(5):651–4.
14. Miller P.D., McClung M.R., Macovei L. et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20(8):1315–22.
15. Reginster J.Y., Adami S., Lakatos P. et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(5):654–61.
16. Miller P.D., Epstein S., Sedarati F. et al. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Curr Med Res Opin* 2008;24(1):207–13.
17. Stakkestad J.A., Lakatos P., Lorenc R. et al. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension. *Clin Rheum* 2008;27(8):955–60.
18. Delmas P.D., Adami S., Strugala C. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthr Rheum* 2006;54(6):1838–46.
19. Eisman J.A., Civitelli R., Adami S. et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheum* 2008;35(3):488–97.
20. Recknor C., Lillestol M., Grant R. et al. Quarterly intravenous ibandronate injections provide continuing benefits in women with postmenopausal osteoporosis: DIVA study long-term extension [abstract no. W363]. *J Bone Miner Res* 2007;22(Suppl. 1):453.
21. Bianchi G., Garcia-Hernandez P., Grant R. et al. The DIVA study long-term extension: maintained efficacy with quarterly intravenous ibandronate injection [abstr no. SAT0292]. 2007 Annual European Congress of Rheumatology 2007 Jun 13–16, Barcelona.
22. Emkey R., Chesnut 3rd C.H., Schimmer R.C. et al. Benefits of oral ibandronate on non-vertebral fracture risk in postmenopausal osteoporosis: further analyses from a pivotal phase III study [abstract no. T389]. *J Bone Miner Res* 2007;22(Suppl. 1):S329.
23. Geusens P. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: determining duration of treatment. *Curr Osteopor Rep* 2009;7:12–7.
24. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.-P. et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189–99.
25. 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;75:462–8.
26. Black D., Reid I., Cauley J. et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2010;25(Suppl. 1):1070. Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=4781a020-dc3a-46be-b49d-f706b5509c4e> Acces 13 Jan 2011.
27. Reginster J.-Y., Rabenda V. Patient preference in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates. *Clin Interv Aging*, 2006;1:415–23.
28. Reginster J.Y., Adami S., Lakatos P. et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:654–61.
29. Miller P.D., Recker R.R., Reginster J.Y. et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteopor Int* 2011 [Epub ahead of print].
30. Delmas P.D., Adami S., Strugala C. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthr Rheum* 2006;54:1838–46.
31. Bianchi G., Czerwinski E., Kenwright A. et al. 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. *Osteopor Int* 2011 [Epub ahead of print].
32. Garnero P., Borel O., Delmas P.D. Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clin Chem* 2001;47:694–702.
33. Garnero P., Vergnaud P., Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem* 2008;54:188–96.