

# Клинические примеры эффективности ибандроновой кислоты (препарат Бонвива) при постменопаузальном остеопорозе: от доказательной медицины к постели больного

И.Ю. ГОЛОВАЧ<sup>1</sup>, д. мед. н., профессор; Е.Г. ЯШИНА<sup>2</sup>, к. мед. н.

<sup>1</sup>Клиническая больница «Феофания»  
ГУД, Киев;  
<sup>2</sup>Донецкий региональный центр  
охраны материнства и детства/

## Резюме

**Клінічні приклади ефективності ібандронової кислоти (препарат Бонвива) при постменопаузальному остеопорозі: від доказової медицини до ліжка хворого**

І.Ю. Головач, О.Г. Яшина

У статті надано опис трьох клінічних випадків застосування ібандронової кислоти для профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу з добрим клінічним ефектом. Представлено дані змін мінеральної щільності кісткової тканини при спостереженні від 12 до 27 місяців, а також ризик виникнення переломів кісток за системою FRAX. Клінічний досвід застосування препарату Бонвива у комплексній терапії постменопаузального остеопорозу зумовлює не тільки прогресивне збільшення мінеральної щільності кістки в поперековому відділі хребта і проксимальному відділі стегнової кістки, але й зниження ризику переломів хребців.

**Ключові слова:** постменопаузальний остеопороз, переломи, мінеральна щільність кісткової тканини, лікування, ібандронова кислота, препарат Бонвива

## Summary

**Clinical Examples of Performance Ibandronic Acid (Bonviva) in Postmenopausal Osteoporosis: from Evidence to Bedside**

I.Yu. Golovach, E.G. Yashyna

The paper presents a description of three clinical cases of ibandronic acid for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis with good clinical effect. Data are presented the changes in bone mineral density in the observation of 12 to 27 months, and the risk of bone fractures in the system FRAX. Clinical experience with the Bonviva in the treatment of postmenopausal osteoporosis not only leads to a progressive increase in bone mineral density at the lumbar spine and proximal femur, but also to reduce the risk of vertebral fractures.

**Key words:** postmenopausal osteoporosis, fractures, bone mineral density, treatment, Bonviva

Остеопороз (ОП) как системное метаболическое заболевание скелета характеризуется снижением минеральной плотности кости с нарушением ее архитектоники, повышением риска переломов при неадекватной травме/физической нагрузке и стоит в одном ряду с сердечно-сосудистой, дыхательной, онкологической патологией по причине смертности и инвалидности [5].

Постменопаузальный остеопороз (ПМО) – наиболее распространенная форма заболевания, при котором прогрессирующее снижение прочности кости ассоциировано с наступлением менопаузы (естественной или хирургической) [8]. Согласно международной классификации ПМО относится к первичному ОП I типа и характеризуется высоким костным обменом с интенсивными процессами костной резорбции при нормальном или повышенном костеобразовании. Отличительная особенность ПМО – преимущественное поражение трабекулярной костной ткани. В связи с этим наиболее уязвимыми областями являются позвоночник, состоящий на 95% из трабекулярной кости, и дистальный отдел лучевой кости [4]. По мере прогрессирования остеопороза помимо нарушений в трабекулярных костях проис-

ходит ускорение костной резорбции и нарушение внутренней архитектоники кортикальных костей. При этом сначала преобладает эндокортикальная резорбция, вызывающая увеличение объема костномозгового пространства и уменьшение кортикальной толщины, позднее увеличивается кортикальная порозность. Эти изменения постепенно приводят к ослаблению кортикальных костей и возрастанию количества переломов в этих костях.

Менопауза – сложный физиологический период в жизни женщины, часто сопровождающийся развитием широкого спектра вазомоторно-вегетативных, урогенитальных и метаболических нарушений. ОП относится к поздним постменопаузальным осложнениям, основной причиной которых является недостаточный синтез эстрогенов [8]. Как известно, эстрогены являются мощными системными факторами, подавляющими костную резорбцию. Дефицит эстрогенов приводит к снижению ингибирующего влияния на остеокласты и снижению активности остеобластов, повышению чувствительности костных клеток к действию паратиреоидного гормона, прорезорбтивных цитокинов (интерлейкины-1, 6, 11, фактор некроза опухоли  $\alpha$  и др.), что способствует ускоре-

один раз в месяц  
**БОНВИВА**  
 ибандроновая кислота

Обеспечивает гарантированную защиту от переломов при приеме одной таблетки в месяц



# БОНВИВА – доказанная защита:

**62%**

снижение риска нового морфометрического вертебрального перелома через 3 года

от вертебральных переломов<sup>1</sup>

**69%**

снижение риска нового невертебрального перелома через 3 года

от невертебральных переломов<sup>1,2</sup>

Библиография:  
 1. Chesnut CH, et al. J Bone Min Res 2004; 19: 1241–1249.  
 2. Bonviva Summary of Product Characteristics.

ООО «Рош Украина»  
 01030 Киев, ул. Б. Хмельницкого, 19-21, БЦ «Леонардо», 10-й этаж  
 Тел. +380 44 220 40 50  
 Факс +380 44 220 40 51  
 www.roche.ua



Традиции создания новых направлений

нию и разобшению процессов костного ремоделирования [7, 8]. В последние годы значительно расширились знания относительно патогенетических механизмов потери костной ткани на фоне эстрогендефицита. На скорость прогрессирования остеопороза при недостаточности эстрогенов могут оказывать влияние наследственные дефекты механизмов, регулирующих синтез белкового костного матрикса и его минерализацию. Предполагается, что у пациенток с сочетанием аллелей BB в гене VDR вероятность индукции остеопороза в постменопаузальный период оказывается более высокой, чем при иных аллельных сочетаниях [7].

ПМО – междисциплинарная проблема, с которой сталкиваются врачи разных специальностей, прежде всего – гинекологи, ревматологи, эндокринологи и травматологи [4].

Структурно-функциональное состояние костной ткани в постменопаузальный период определяется уровнем пиковой костной массы, достигнутым в молодые годы, а также воздействием внешних и внутренних факторов, способствующих чрезмерной ее потере. Традиционно такие факторы разделяются на модифицируемые и немодифицируемые, среди которых наибольшее значение имеют семейный анамнез переломов, ранняя менопауза, гипогонадизм, хронические воспалительные заболевания, курение, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина D. Определенное влияние на состояние костной ткани оказывают факторы, связанные с репродуктивной функцией женщин: первичное бесплодие, патология становления оварио-менструальной функции в анамнезе (позднее менархе – старше 15 лет), значительная продолжительность периода лактации и др. Однако их значение в развитии ПМО остается до конца не выясненным.

В настоящее время существуют эффективные программы профилактики и лечения остеопороза, включающие сочетание нефармакологических методов с современными противоостеопоротическими препаратами [3].

Основными задачами при лечении ПМО являются нормализация процессов костного ремоделирования, замедление или прекращение потери минеральной плотности костной ткани (МКПТ), предотвращение возникновения новых переломов костей, а также улучшение качества жизни пациентки (уменьшение болевого синдрома, расширение двигательной активности).

В соответствии с современными взглядами основным критерием эффективности лечебного препарата при терапии остеопороза является снижение частоты переломов при длительном (3–5-летнем) использовании, о чем судят на основе данных продолжительных рандомизированных контролируемых испытаний [7]. На основании результатов таких исследований к препаратам первой линии терапии ПМО относятся, прежде всего, бисфосфонаты (БФ).

Основным фармакологическим эффектом БФ является снижение костного ремоделирования с более выраженным угнетением костной резорбции, чем костеобразования, а также снижение частоты активации ремоделирования. Препараты снижают или предупреждают отрицательное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции, в том числе паратгормона [1, 16]. Клеточный механизм действия БФ заключается в прямом ингибировании активности остеокластов, их подвижности, а также блокировании связывания остеокластов

с костной тканью [1, 16]. Присутствие атома азота в боковой цепи объясняет особый механизм действия азотсодержащих БФ, связанный со способностью ингибировать процесс модификации белков в остеокластах, что ведет к апоптозу зрелых клеток и подтверждается появлением специфических изменений в клетке и структуре ядра [1, 5]. Остеобласты также являются потенциальными мишенями для БФ, поскольку влияют на функциональную активность остеокластов. Данные *in vitro* свидетельствуют, что под влиянием БФ остеобласты снижают секрецию остеокласт-стимулирующего фактора [9].

Терапия остеопороза, являющегося тяжелым хроническим заболеванием, должна проводиться в течение длительного времени. В связи с этим нередко возникает проблема приверженности больных лечению, тесным образом связанная с его эффективностью [3]. Широкие клинические перспективы имеет БФ нового поколения – препарат Бонвива (ибандроновая кислота), основное преимущество которого заключается не только в большей антирезорбтивной активности, но и в возможности применения 1 таблетки один раз в месяц [9, 11, 15]. Кроме того, предложенный препарат для лечения должен иметь достаточную доказательную базу относительно реального снижения риска вертебральных и невертебральных переломов костей [6].

Клиническая эффективность препарата Бонвива была подтверждена данными ряда многоцентровых исследований по изучению влияния различных доз и схем приема ибандроната на минеральную плотность и качество кости, риск развития новых переломов и переносимость препарата, в которых участвовали более 13 тысяч пациентов из разных стран [2, 9, 12, 14]. Так, результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования MOBILE (Monthly Oral Ibandronate in Ladies) показали, что при частоте введения ибандроната 1 раз в месяц у женщин с постменопаузальным остеопорозом минерализация костной ткани поясничного отдела позвоночника повышается в той же степени, что и при ежедневном приеме 2,5 мг [12, 13].

В исследовании BONE (Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe) была подтверждена эффективность ибандроновой кислоты по предупреждению позвоночных и внепозвоночных переломов. Было установлено, что Бонвива по сравнению с другими БФ максимально снижает риск переломов тел позвонков – на 62%. Важно подчеркнуть, что ретроспективный анализ, включавший 375 пациенток с высоким риском внепозвоночных переломов (исходный T-показатель МПКТ шейки бедра < -3,0), показал, что прием препарата достоверно снижает риск внепозвоночных переломов на 69% [10].

Однако эффективность терапии любого хронического заболевания тесно связана с приверженностью пациента лечению. Результаты многоцентрового исследования BALTO, посвященного сравнительной оценке приверженности пациентов лечению, показали, что 66,1% женщин с постменопаузальным остеопорозом предпочитают ежемесячный прием 150 мг препарата Бонвива еженедельному приему 70 мг ибандроновой кислоты [11].

Клинический опыт применения препарата Бонвива в комплексной терапии ПМО приводит не только к прогрессивному увеличению МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости, но и снижению риска пере-



ломов позвонков. Нижче представлені найбільш яскраві клінічні приклади використання препарату Бонвива в ліченні і профілактиці ПМО.

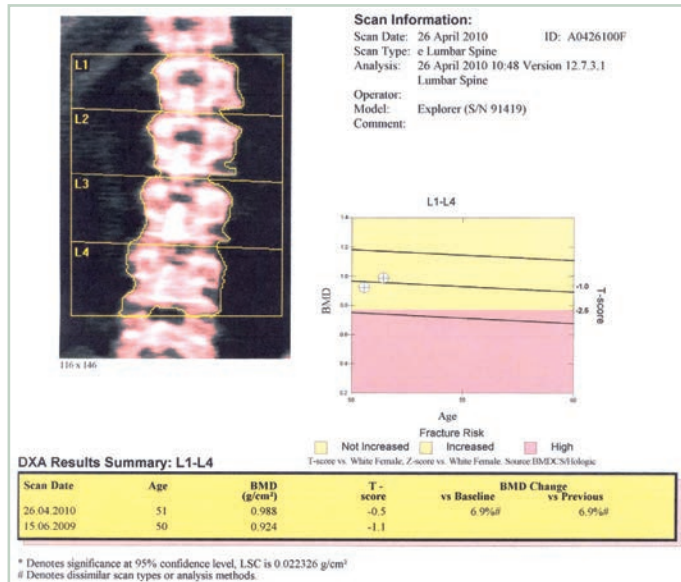
**Случай 1**

Пациентка Д., 50 лет, при очередном визите к гинекологу отметила появление боли в костях, суставах, поясничной области, не связанной с физической нагрузкой, а также ограничение подвижности в утреннее время, что продолжается в течение 20–30 мин. Из анамнеза известно, что менопауза наступила в 47 лет. Вегетативные расстройства выражены незначительно. Заместительную гормональную терапию не получала.

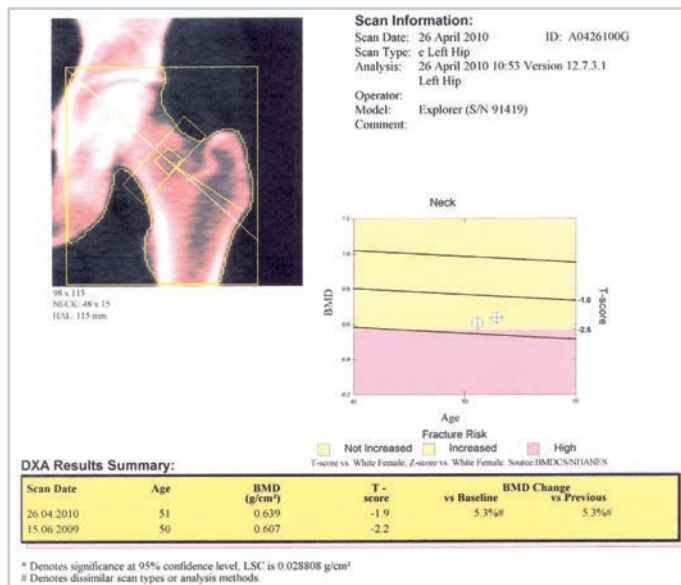
При объективном обследовании: рост 170 см, масса тела 67 кг. При расчете риска возникновения переломов по системе FRAX выявлены следующие факторы риска: курение, наличие перелома лучевой кости в типичном месте (3 года назад, падение с высоты роста во время гололеда на улице), наличие перелома бедренной кости у матери. Расчет риска переломов выявил следующие показатели: риск возникновения остеопоротических переломов в течение следующих 10 лет – 10%, переломов шейки бедренной кости – 1,4%. Для определения МПКТ пациентка была направлена на костную денситометрию. Полученные результаты выявили значительное снижение МПКТ в поясничной области – 0,924 г/см<sup>2</sup>, Т-индекс -1,1SD. Однако более значительные изменения были выявлены в шейке бедренной кости: МПКТ – 0,607 г/см<sup>2</sup>, Т-индекс -2,2SD. Полученные данные явились основанием для пересчета риска переломов по системе FRAX. С учетом данных МПКТ шейки бедренной кости установлено, что риск возникновения остеопоротических переломов составил 15%, переломов шейки бедренной кости – 3,8%. Таким образом, низкие показатели минеральной плотности шейки бедренной кости значительно увеличили риск возникновения переломов, что стало основанием для назначения противоостеопоротической терапии. Пациентке был назначен препарат Бонвива в дозе 150 мг 1 раз в месяц утром натощак. Была проведена беседа относительно необходимости тщательного соблюдения правил приема препарата. Дополнительно были назначены препараты кальция в дозе 1200 мг в сутки (в перерасчете на элементарный кальций) и даны рекомендации по диетическому питанию с акцентом на кальцийсодержащие продукты.

Через 10 месяцев терапии отмечен значительный достоверный прирост костной массы, что объективно отобразили показатели МПКТ поясничной области и шейки бедренной кости (рис. 1, 2). Так, прирост костной массы в поясничной отделе позвоночника составил 6,9%, МПКТ возросла с 0,924 до 0,988 г/см<sup>2</sup>, Т-индекс также уменьшился до -0,5 SD. В шейке бедренной кости изменения МПКТ были такими же динамичными: минеральная плотность возросла на 2,8% – с 0,607 до 0,639 г/см<sup>2</sup>. Однако самое главное, что данная терапия способствовала снижению риска переломов по системе FRAX. Через 10 месяцев риск основных остеопоротических переломов снизился до 13%, а риск переломов шейки бедренной кости – до 2,5%.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности препарата Бонвива в профилактике ПМО и снижении риска остеопоротических переломов.



**Рис. 1.** Денситограмма поясничного отдела позвоночника пациентки Д. в динамике приема противоостеопоротической терапии



**Рис. 2.** Денситограмма бедренной кости пациентки Д. в динамике приема противоостеопоротической терапии

**Случай 2**

Пациентка Л., 48 лет. Хирургическая менопауза с 46 лет. Жалуется на сильную боль в позвоночнике, особенно в грудном и поясничном отделе, которая возникла почти сразу после оперативного вмешательства. При оценке факторов риска установлено: пациентка не курит, не принимает глюкокортикоиды, не имеет заболеваний, которые способствовали развитию вторичного остеопороза, семейный анамнез не отягощен, также в анамнезе у пациентки не было переломов костей. В связи с длительным болевым синдромом, связанным с наступлением менопаузы, пациентке было проведено определение МПКТ методом

двухфотонной рентгеновской денситометрии (DXA), что считается «золотым» стандартом в диагностике остеопороза.

При проведении денситометрии по результатам анализа показателей в поясничном отделе позвоночника у пациентки был установлен остеопороз. Так, МПК составляла 0,774 г/см<sup>2</sup>, Т-индекс -2,5SD. В области шейки бедренной кости зафиксированы более высокие результаты: Т-индекс равнялся -0,7 SD. При оценке риска переломов по системе FRAX риск возникновения остеопоротических переломов в течение 10 лет составлял 2,5%, а риск перелома шейки бедренной кости – 0,1%.

Учитывая низкие показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника, которые соответствовали диагнозу остеопороза, паци-

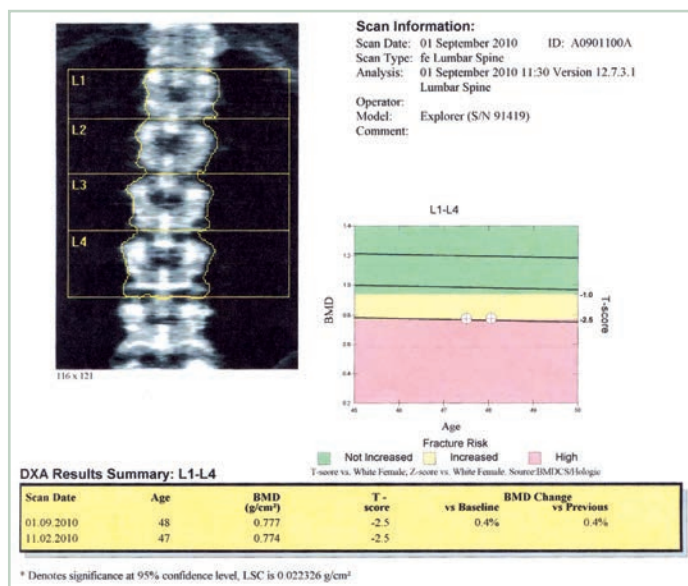
ентке был выставлен диагноз ПМО и назначено лечение с применением препарата Бонвива в дозе 150 мг в месяц и препараты кальция – 1200 мг в сутки.

Через 7 месяцев было проведено повторное исследование МПК в динамике. К сожалению, значительных изменений в поясничном отделе позвоночника не было зафиксировано (рис. 3): изменение МПК составило 0,4%. Наоборот, в области шейки бедренной кости в течение 7 месяцев терапии препаратом отмечен значительный прирост минеральной плотности – +5,5%. Показатель Т-индекса изменился с -0,7SD до -0,3SD (рис. 4).

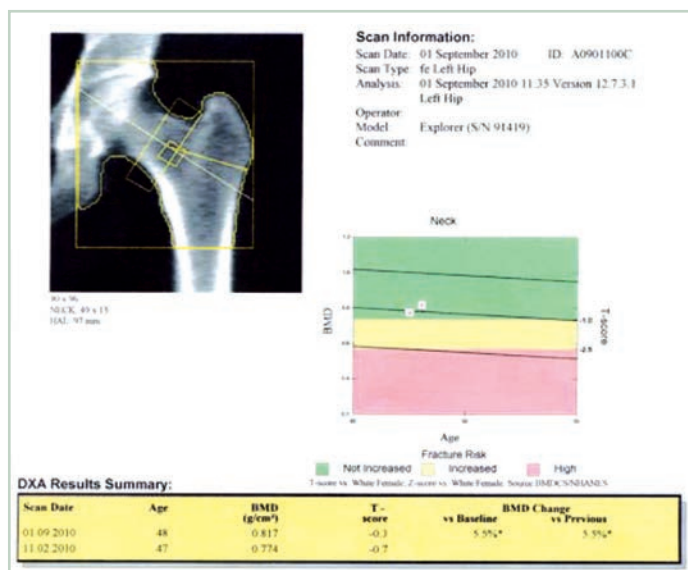
Учитывая наличие прироста костной массы в шейке бедренной кости, пациентке было рекомендовано продолжить прием препаратов. Повторное исследование через 17 месяцев лечения выявило значительную позитивную динамику в поясничном отделе позвоночника. Так, прирост МПК составил 7,9%, а Т-индекс снизился с -2,5SD до -1,9SD (рис. 5).

Таким образом, применение препарата Бонвива продемонстрировало высокую эффективность в лечении ПМО. Отсутствие положительного результата терапии в поясничном отделе через 7 месяцев лечения указывает на необходимость установления реальных временных рамок для оценки эффективности лечения БФ.

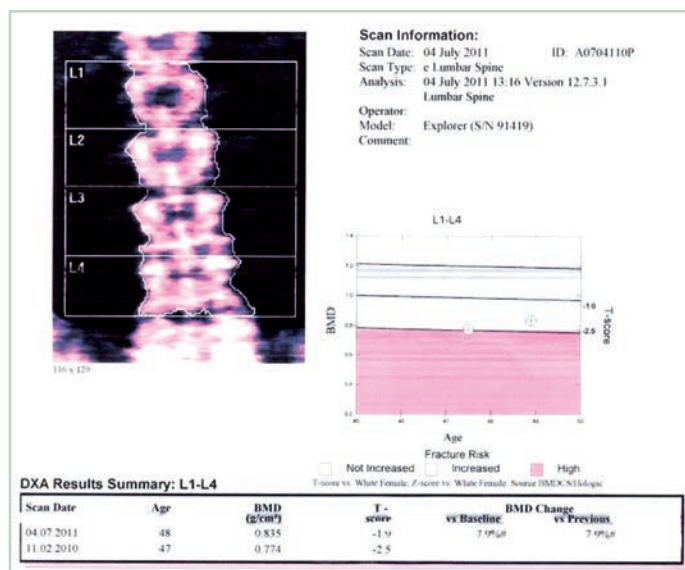
Одновременно следует отметить, что значение пиковой костной массы и потери костной массы в репродуктивный период являются важными предикторами развития ПМО. В представленном клиническом случае имеет место нетипичное и быстрое развитие ПМО через 2 года наступления менопаузы. Это свидетельствует, что пациентка подошла к периоду менопаузы с низкими показателями костной массы, а дефицит эстрогенов только ускорил костные потери и привел к возникновению остеопороза. Таким образом, оценку факторов риска развития остеопороза и оценку состояния костной ткани необходимо проводить не только с наступлением менопаузы, но и в репродуктивный период.



**Рис. 3.** Денситограмма поясничного отдела позвоночника пациентки Л. в динамике приема противоостеопоротической терапии (до лечения и через 7 месяцев лечения)



**Рис. 4.** Денситограмма бедренной кости пациентки Л. в динамике приема противоостеопоротической терапии



**Рис. 5.** Денситограмма поясничного отдела позвоночника пациентки Л. в динамике приема противоостеопоротической терапии

Случай 3

Пациентка М., 51 год. Менопауза естественная с 45 лет. Жалобы на снижение роста на 3 см за последние 3–4 года, постоянная боль в поясничном отделе позвоночника и появление его тугоподвижности, боль в периферических суставах без признаков их воспаления. Других факторов риска остеопороза у пациентки не выявлено. Рост 160 см, масса тела 52 кг. При тестировании по системе FRAX риск возникновения остеопоротических переломов составляет 6,4% в течение последующих 10 лет, риск развития переломов шейки бедренной кости – 1,1%. При проведении денситометрического исследования установлены следующие результаты: общая МПКТ в поясничном отделе составляет 0,768 г/см<sup>2</sup>, Т-индекс -2,5SD. В разных позвонках Т-индекс колебался от -2,3SD до -2,8SD (рис. 6). В шейке бедренной кости Т-индекс равнялся: справа -1,5SD, слева -1,6SD.

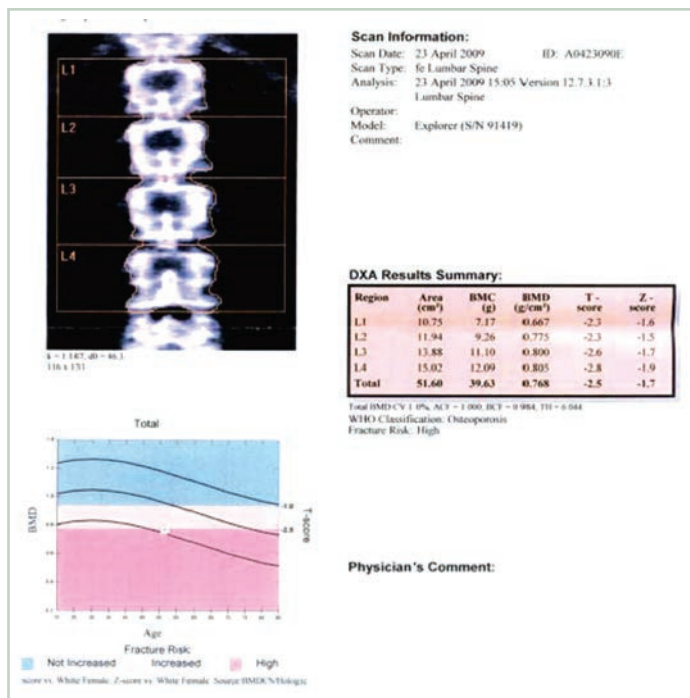


Рис. 6. Денситограмма поясничного отдела позвоночника пациентки М. до начала лечения

Пациентке назначена терапия препаратом Бонвива в дозе 150 мг 1 раз в месяц с препаратами кальция (1200 мг в сутки) и витамин D (800 ME в сутки). Оценка эффективности терапии проведена через 12 месяцев лечения. В поясничном отделе позвоночника прирост костной массы составил +5,6%; в области шейки бедренной кости +6,8%. Т-индекс в поясничном отделе составил -2,1SD, в области шейки левой бедренной кости -1,2SD. Через 27 месяцев терапии прирост МПКТ в поясничном отделе составил +6,9% (рис. 7), в области шейки левой бедренной кости +7,3% (рис. 8). Риск возникновения переломов снизился до 5,5%, риск переломов шейки бедренной кости – до 0,6%.

Данный случай демонстрирует стойкий положительный эффект применения препарата Бонвива в течение 27 месяцев непрерывной терапии, что привело к повышению МПКТ и снижению риска

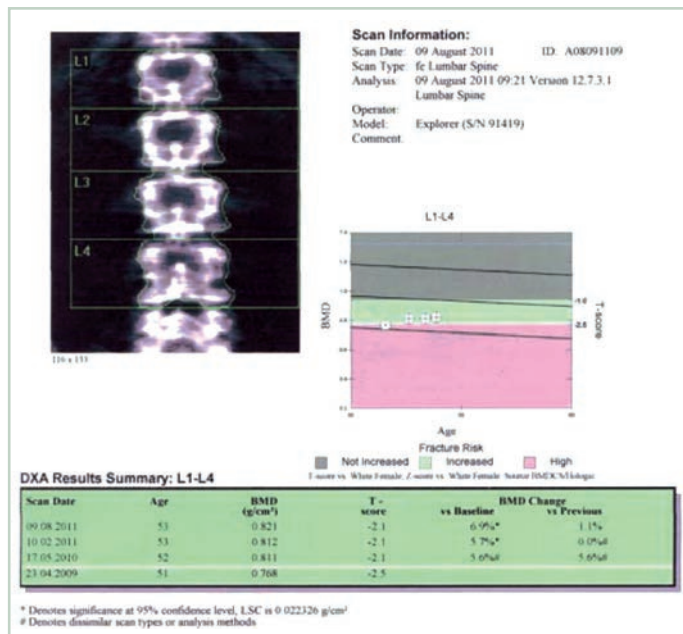


Рис. 7. Денситограмма поясничного отдела позвоночника пациентки М. в течение 27 месяцев наблюдения при лечении препаратом Бонвива

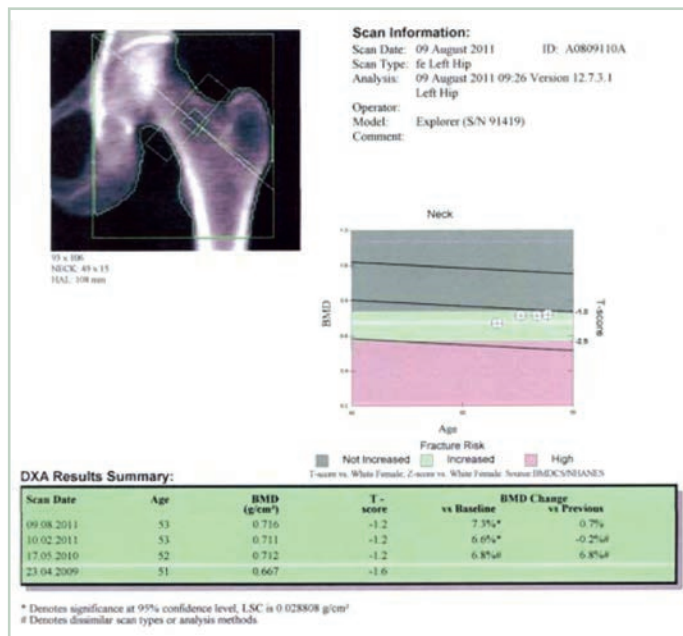


Рис. 8. Денситограмма шейки левой бедренной кости пациентки М. в течение 27 месяцев наблюдения при лечении препаратом Бонвива

переломов. Необходимо отметить, что за весь период наблюдения у пациентки не отмечено появление новых переломов.

Таким образом, применение ибандроновой кислоты (препарат Бонвива) приводит к снижению риска остеопоротических переломов костей, стойкому повышению МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедренной кости и может с успехом применяться в профилактике и лечении пациентки с ПМО.



## Література

1. Головач І.Ю. Еволюція бісфосфонатів: сходження на вершину // Мистецтво лікування. – 2009. – №9–10. – С. 68–74.
2. Головач І.Ю. Лікування остеопорозу у контексті профілактики переломів: впровадження даних доказової медицини в клінічну практику. У ракурсі – ібандронова кислота // Ліки України. – 2011. – №1 (147). – С. 64–69.
3. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Новые перспективы успешного лечения постменопаузального остеопороза // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2007. – №4. – С. 2–7.
4. Мурадянц А.А., Шостак Н.А., Клименко А.А. Постменопаузальный остеопороз в практике клинициста: диагностика и лечение // Клиницист. – 2007. – №3. – С. 30–37.
5. Поворознюк В.В. Бисфосфонаты: роль ибандроновой кислоты в лечении постменопаузального остеопороза // Здоров'я України. – 2007. – №5. – С. 57–58.
6. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Новый препарат бонвива для лечения постменопаузального остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 2006. – №2. – С. 42–45.
7. Юренева С.В. Лечение и профилактика постменопаузального остеопороза // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, №9. – С. 702–707.
8. Яшина Е.Г. Актуальные вопросы климактерия, современное состояние проблемы // Новости медицины и фармации. – 2004. – №8. – С. 20–21.
9. Barrett J., Worth E., Bauss F., Epstein S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update // J. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 44. – P. 951–965.
10. Chesnut III 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. – Vol. 19. – P. 1241–1249.
11. 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. – Vol. 21 (12). – P. 1895–1903.
12. Miller P.D., Epstein S., Sedarati F., Reginster J.Y. 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. – Vol. 24 (1). – P. 207–213.
13. Miller P.D., McClung M., Macovei I. et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study // J. Bone Miner. Res. – 2005. – Vol. 20. – P. 1315–1322.
14. Papapoulos S.E. Ibandronate: a potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis // IJCP. – 2003. – Vol. 57. – P. 417–422.
15. Reginster J.-Y., Adami S., Lakatos P. et al. Efficacy and tolerability of oncemonthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – P. 654–661.
16. Rogers M.J. New insights into molecular mechanisms of action of bisphosphonates // Curr. Pharm Des. – 2003. – Vol. 9. – P. 2643–2658.
17. Russell R.G., Watts N.B., Ebetino F.H., Rogers M.J. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy // Osteoporos Int. – 2008. – Vol. 19 (6). – P. 733–759.