

Г. Н. РОМАНОВ, Н. Ф. ЧЕРНОВА

## ВНУТРИВЕННЫЕ БИСФОСФОНАТЫ: РОЛЬ ИБАНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА

Гомельский государственный медицинский университет, РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель

**Цель исследования.** Оценить эффективность воздействия внутривенной формы ибандроновой кислоты на показатели минеральной плотности костной ткани (МПК) у женщин с остеопорозом.

**Материал и методы.** Обследованы 30 женщин с остеопорозом в возрасте 50—80 лет (средний возраст  $62,7 \pm 9,0$  года). Диагноз остеопороза верифицирован на основании T-критерия в исследуемых зонах, согласно критериям ВОЗ. Определяли абсолютные значения МПК поясничного отдела позвоночника ( $L_1-L_{12}$ ), проксимального отдела бедра и шейки бедренной кости до лечения и через 12 мес после него. Ибандроновую кислоту для внутривенного введения вводили струйно в течение 30 с в дозе 3 мг один раз в 3 мес.

Для обработки результатов измерения применяли методы статистического анализа (SPSS Statistics 20.0), использовали критерии Вилкоксона и Манна—Уитни.

**Результаты.** Ибандроновая кислота для внутривенного введения оказывает положительное влияние на изменение абсолютных показателей МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, включая шейку бедра, вызывает их увеличение через 12 мес после лечения.

**Заключение.** Внутривенная форма ибандроновой кислоты является эффективным средством увеличения МПК у пациенток с остеопорозом.

**Ключевые слова:** ибандроновая кислота, женщины, остеопороз, минеральная плотность костной ткани.

Остеопороз относится к хроническим прогрессирующим заболеваниям, он наиболее часто встречается в женской популяции в период менопаузы [1]. Учитывая постоянное увеличение доли женщин в возрасте старше 50 лет в общей структуре населения европейских стран, лечение остеопороза и необходимость обязательной медикаментозной профилактики переломов создает значительную финансовую нагрузку на отрасль здравоохранения [2]. В настоящее время основной группой лекарственных средств, применяемых при лечении остеопороза, являются пероральные бисфосфонаты, которые доказали свою эффективность в предотвращении переломов [3]. Тем не менее назначение указанных препаратов может быть ограничено ввиду наличия противопоказаний со стороны желудочно-кишечного тракта либо невозможности их приема пациентами с предписанным постельным режимом или при наличии конфликта с другими жизненно важными препаратами. Еще одной существенной проблемой использования оральных бисфосфонатов являются низкий комплаенс и приверженность лечению. Согласно проведенным исследованиям, через 6 мес каждый 5-й пациент нарушает предписанный ему режим приема таблетированных бис-

фосфонатов, а к концу 1 года каждый 2-й самостоятельно прекращает пероральную терапию [4]. Поэтому альтернативой является активное внедрение в клиническую практику бисфосфонатов для внутривенного введения.

Цель настоящего исследования состояла в оценке эффективности воздействия внутривенной формы ибандроновой кислоты на показатели минеральной плотности костной ткани (МПК) у женщин с остеопорозом.

### Материал и методы

В исследование включены женщины в возрасте старше 50 лет с инструментально верифицированным остеопорозом с переломами или без них в анамнезе. Лечение препаратом ибандроновой кислоты для внутривенного введения (Бонвива®) проводили согласно показаниям к назначению антирезорбтивной терапии в условиях кабинета метаболических нарушений РНПЦ радиационной медицины и экологии человека (Гомель). Методом венопункции кубитальной вены препарат вводили струйно в течение 30 с в дозе 3 мг 1 раз в 3 мес. Перед проведением терапии пациенткам накануне было рекомендовано обильное питье, а также ежедневный прием препаратов кальция (не менее 1000 мг) и витамина D (от 400 до 800 МЕ) в течение всего периода наблюдения. Предыдущий прием других антирезорбтивных препаратов не являлся критерием исключения их из исследования. Конечной точкой оценки эффективности лечения было исследование абсолютных значений МПК поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедра (ПОБ) и шейки бедренной кости (ШБК) до начала терапии и не менее чем через 12 мес после 4 внутривенных введений ибандроновой кислоты. Достоверным критерием прироста МПК являлось превышение минимально значимого порога ошибки, которая составляет 1,5%. Инструментальное измерение МПК выполнено с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) поясничных позвонков ( $L_1-L_{12}$ ), ПОБ и ШБК («LUNAR Prodigy», фирма «GE» (США) с программным обеспечением CORE v 8.5). Результаты измерений представлены в абсолютных значениях: в г/см<sup>2</sup> для поясничного отдела позвоночника и мг/см<sup>2</sup> — для ПОБ. Диагноз остеопороза выставлялся согласно критериям ВОЗ при значении T-критерия в одной из исследуемых зон  $\leq -2,5$  и менее. Значения МПК ПОБ и ШБК представлены в виде средних значений исследования с двух сторон у каждой пациентки. В случае наличия протезированного тазобедренного сустава измерение проводили на интактной конечности [5]. Анкетирование участников исследования осуществлялось по унифицированной компьютерной программе, разработанной в РНПЦ радиационной медицины и экологии человека и зарегистрированной в НЦИС (№ 116 от 15.12.2009, Г. Н. Романов, Л. С. Старостенко, Э. В. Руденко). Опросник включал разделы о перенесенных ранее низкотравматических переломах, отягощенной наследственности по остеопоротическим переломам у

родственников первой линии родства в возрасте старше 50 лет, возрасте наступления менопаузы, а также о наличии заболеваний, ассоциированных с развитием остеопороза. При анкетировании учитывалась информация о предшествующем приеме препаратов кальция в сочетании с витамином D и проведении антиостеопоротической терапии.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 20.0. Для анализа применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Данные представлены в формате «среднее значение (+95% ДИ; -95% ДИ)» или «среднее значение ± стандартное отклонение». Для определения статистической значимости различий в зависимых выборках использовали критерий Вилкоксона или t-тест для парных выборок, в независимых — критерий Манна-Уитни. Динамику изменения МПК оценивали по уровню увеличения показателей плотности, выраженному в процентах от начального уровня. Изменения показателей в динамике определялись как статистически значимые при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Лечение ибандроновой кислотой для внутривенного введения проведено 30 женщинам (50—80 лет) с остеопорозом. Диагноз остеопороза был верифицирован либо на основании T-критерия по данным денситометрического исследования, либо по наличию низкотравматических переломов типичной локализации (предплечье, позвоночник, ПОБ) в анамнезе у лиц старше 50 лет. Средний возраст обследованных составил  $62,7 \pm 9,0$  года. Общая характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Согласно данным табл. 1, каждая 3-я пациентка к началу исследования уже перенесла низкотравматический перелом, что позволяет выставить диагноз «остеопороз» без проведения осевой денситометрии. Необходимо отметить, что 14 (46,7%) женщин ранее принимали пероральные лекарственные средства из группы бисфосфонатов. Причинами перевода на но-

вую форму терапии были плохая переносимость, которая выражалась дискомфортом со стороны желудочно-кишечного тракта, недостаточный прирост МПК, учитывалось также желание пациентки. Согласно дизайну исследования всем женщинам перед началом внутривенного введения ибандроновой кислоты была выполнена осевая рентгеновская денситометрия (табл. 2).

Таблица 2

### Результаты денситометрического исследования до лечения ибандроновой кислотой для внутривенного введения

Показатель	Числовое значение
МПК $L_1-L_{IV}$ , г/см <sup>2</sup>	0,887 [0,845; 0,930]
T-критерий $L_1-L_{IV}$	-2,47 [-2,81; -2,14]
МПК ШБК прав., мг/см <sup>2</sup>	699 [650; 749]
T-критерий ШБК прав.	-1,75 [-2,20; -1,30]
МПК ПОБ прав., мг/см <sup>2</sup>	765 [710; 821]
T-критерий ПОБ прав.	-1,55 [-2,03; -1,07]
МПК ШБК лев., мг/см <sup>2</sup>	710 [660; 760]
T-критерий ШБК лев.	-1,67 [-2,11; -1,22]
МПК ПОБ лев., мг/см <sup>2</sup>	771 [715; 828]
T-критерий ПОБ лев.	-1,48 [-1,97; -1,00]

При проведении денситометрического исследования наименьшие значения T-критерия выявлены в проекции поясничного отдела позвоночника на уровне  $L_1-L_{IV}$ . Поскольку в исследование включены пациентки, которые ранее получали антирезорбтивную терапию, проведен сравнительный анализ показателей МПК в зонах исследований. Статистически значимых различий по абсолютному значению МПК ни в одной из зон получено не было ( $P > 0,05$ ). После перевода пациенток на внутривенное введение ибандроновой кислоты в количестве не менее 4 инъекций (по одной каждые 3 мес) проведено повторное денситометрическое исследование. Динамика абсолютных значений МПК в различных зонах приведена в табл. 3.

Через 12 мес после лечения ибандроновой кислотой для внутривенного введения в поясничном отделе позвоночника и ПОБ, включая шейку бедра, отмечена значимая положительная динамика абсолютных значений МПК. Наиболее адекватным показателем, отражающим эффективность проводимой антиостеопоротической терапии, является анализ изменений показателей плотности кости, выраженных в процентном отношении к начальному уровню. Это позволяет верифицировать очевидность изменений с учетом ошибки денситометрического метода исследования, которая составляет  $\pm 1,5\%$ . Средние значения показателей прироста МПК в поясничном отделе позвоночника и ПОБ представлены на рисунке.

Согласно рассчитанным показателям, годовой прирост МПК в поясничном отделе позвоночника составил 3,9% [2,7; 5,1], в правой ШБК — 3,1% [1,8; 4,3], левой ШБК — 2,7% [1,5; 4,0], правом ПОБ — 3,1% [1,6; 4,5] и левом ПОБ — 2,5% [1,6; 3,3]. Во всех изучаемых областях нижний доверительный интервал

Таблица 1

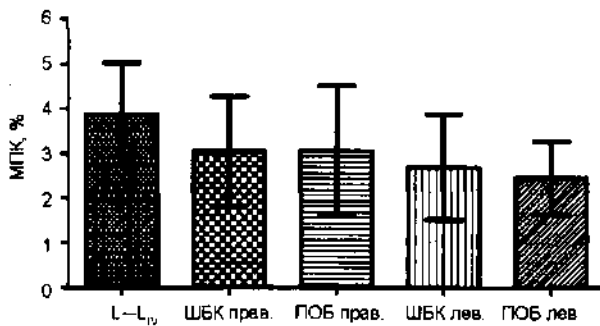
### Общая характеристика пациенток, включенных в исследование

Показатель	Числовое значение
Количество пациенток, n	30
Средний возраст, лет	62,7 [59,3; 66,0]
Рост, см	160,6 ± 4,7
Вес, кг	70,5 ± 10,1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,3 ± 3,6
Переломы в анамнезе:	
да	10 (33,3%)
нет	20 (66,7%)
Переломы у родственников:	
да	4 (13,3%)
нет	26 (86,7%)
Антирезорбтивная терапия:	
да	14 (46,7%)
нет	16 (53,3%)
Пациентки с остеопорозом (по данным денситометрии)	20 (66,7%)

Таблица 3

Динамика показателей МПК у пациенток на фоне терапии ибандроновой кислотой

Зона исследования	До лечения	Через 12 мес	Значимость различий (z; P)
МПК L <sub>1</sub> —L <sub>4</sub> , г/см <sup>2</sup>	0,887 [0,845; 0,930]	0,925 [0,883; 0,967]	-4,5; <0,001
МПК ШБК прав., мг/см <sup>2</sup>	699 [650; 749]	729 [684; 773]	-3,5; <0,001
МПК ПОБ прав., мг/см <sup>2</sup>	765 [710; 821]	787 [732; 842]	-3,2; 0,002
МПК ШБК лев., мг/см <sup>2</sup>	710 [660; 760]	723 [673; 773]	-2,4; 0,016
МПК ПОБ лев., мг/см <sup>2</sup>	771 [715; 828]	780 [720; 840]	-2,1; 0,038



Динамика (в % с учетом 95% ДИ) показателей МПК у обследованных пациенток через 12 мес после лечения ибандроновой кислотой

превысил допустимую ошибку метода измерения, что позволяет судить о достоверности увеличения МПК.

Таким образом, ибандроновая кислота для внутривенного введения является эффективным антирезорбтивным лекарственным средством, о чем свидетельствует статистически значимый прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра через 12 мес после лечения.

При оценке риска побочных эффектов внутривенных бисфосфонатов необходимо учитывать их умеренную нефротоксичность. В связи с этим указанные препараты назначают лицам, имеющим скорость клубочковой фильтрации не менее 30 мл/мин. При этом особое значение придается предшествующей достаточной гидратации и скорости введения препарата в кровяное русло [6]. Следует отметить, что при использовании ибандроновой кислоты для внутривенного введения отсутствует нефротоксичность при первом ее приеме. Это связано с особенностями фармакокинетики препарата: по сравнению с золедроновой кислотой и памидрономатом ибандронат имеет наибольшую аффинность к белкам (87%), что снижает влияние неконъюгированного химического действующего вещества на почечную ткань. Кроме того, период полувыведения ибандроновой кислоты значительно короче, чем золедроновой (24 сут по сравнению с 150—200 сут). Это свидетельствует о нефробезопасности ибандроновой кислоты, особенно при условии медленного внутривенного ее введения [7]. К специфическим осложнениям антирезорбтивной терапии относится остеонекроз нижней челюсти. Считается, что около 88% от всех зарегистрированных случаев осложнений приходится на внутривенное введение и 11% — на пероральный прием бисфосфонатов. Ввиду высокой связывающей способности к минеральному компоненту и гиперсупрессии костного метабо-

лизма большинство случаев остеонекроза описаны при применении золедроновой кислоты и алендроната. В отношении ибандроновой кислоты, как таблетированной, так и внутривенной, сообщается лишь о нескольких эпизодах отмеченного осложнения при условии несоблюдения предупреждающей инструкции [8].

Таким образом, проведенное исследование показало, что применение внутривенной формы ибандроновой кислоты для лечения пациенток с остеопорозом приводит к значимому увеличению МПК как в поясничном отделе позвоночника (+3,9%), так и проксимальных отделах обеих бедренных костей (2,5%—3,1%). За весь период исследования в группе наблюдения не было зарегистрировано ни одного нового случая перелома, несмотря на то, что к моменту начала исследования каждая 3-я пациентка уже перенесла низкотравматический перелом. Применение ибандроновой кислоты для внутривенного введения имеет явное преимущество перед пероральными бисфосфонатами в плане повышения комплаенса и приверженности лечению, тем самым исключая необходимость проведения промежуточного лабораторного и инструментального контроля. Это позволяет сократить количество необоснованных врачебных консультаций в процессе лечения и наблюдения пациента с остеопорозом. Кроме того, внутривенная форма ибандроновой кислоты имеет 100% биодоступность в отличие от таблетированных бисфосфонатов (0,6%), ее можно реже назначать для обеспечения общей годовой кумулятивной дозы. Вышеуказанное позволило некоторым европейским странам включить внутривенные формы бисфосфонатов в обязательные протоколы лечения пациентов, перенесших тяжелые остеопоротические переломы ПОБ и позвоночника, с целью предотвращения повторных переломов и снижения летальности у лиц данной категории [9, 10]. Внутривенная форма ибандроновой кислоты является эффективным средством увеличения МПК и может применяться у пациентов с остеопорозом, а также у лиц, перенесших остеопоротический перелом, и с низкой приверженностью к пероральным антиостеопоротическим препаратам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Siris E. S. // JAMA.— 2001.— Vol. 286.— P. 2815—2822.
2. Melton L. J. // J. Bone Miner. Res.— 2003.— Vol. 18.— P. 1139—1141.
3. Chesnut C. H. // J. Bone Miner. Res.— 2004.— Vol. 19.— P. 1241—1249.
4. Официальный интернет-портал Международного Фонда Остеопороза // [Электронный ресурс] / International

Osteoporosis Foundation.— Nyon, 2014.— Режим доступа : [http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/staying\\_power\\_2006.pdf](http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/staying_power_2006.pdf).

5. Lewiecki E. M. // *Bone*.— 2008.— Vol. 43.— P. 1115—1121.
6. Miller P. D. // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2008.— Vol. 26.— P. 1125—1133.
7. Miller P. D. // *Bone*.— 2011.— Vol. 49.— P. 1317—1322.
8. Filleul O., Crompot E., Saussez S. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*— 2010.— Vol. 136.— P. 1117—1124.
9. Briot K. // *Joint Bone Spine*.— 2012.— Vol. 79.— P. 304—313.
10. Eriksen E. F. // *J. Bone Miner. Res.*— 2009.— Vol. 24.— P. 1308—1313.

Поступила 17.09.14.

#### **INTRAVENOUS BISPHOSPHONATES: IBANDRONIC ACID ROLE IN OSTEOPOROSIS MANAGEMENT**

**G. N. Romanov, N. F. Tchernova**

**Objective.** Evaluation of efficacy of ibandronic acid to be injected intravenously in relation to the osteoporotic women's bone mineral density values (BMD) was the objective of the study.

**Materials and methods.** Thirty osteoporotic women aged 50 to 80 years (mean age 62.7±9.0 yrs) were examined. Osteoporosis diagnosis was verified basing on the T-criterion of the studied areas according the WHO criteria. Absolute BMD values were determined for the lumbar spine (L<sub>1</sub>—L<sub>4</sub>), proximal part and the neck of the femur both before the treatment and in 12 months. The ibandronic acid to be injected intravenously was stream infused for 30 s the dose being 3 mg once in 3 months. The measurements results were processed using statistical methods (STATISTICA 20.0) and Wilcoxon—Mann—Whitney test.

**Results.** Ibandronic acid to be injected intravenously has a positive action on the BMD absolute values in the lumbar spine and the proximal part of the femur including the neck of the femur causing increase in 12 months after treatment.

**Conclusion.** The ibandronic acid intravenous form is an efficient agent for increasing the osteoporotic women's BMD values.

**Key words:** ibandronic acid, women, osteoporosis, bone mineral density.

**Адрес для корреспонденции:**

Романов Георгий Никитич.  
Гомельский государственный медицинский университет.  
246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5; сл. тел. (8-0232) 49-19-62.

Статья подготовлена при участии ИООО «Рош Продактс Лимитед».