



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Бонвива – мощный антиостеопоротический бисфосфонат

А.М. Мкртумян, М.В. Козлова, А.С. Белякова

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

В статье рассмотрены патогенез остеопороза, немедикаментозные и медикаментозные методы его лечения, способы оценки эффективности последнего. Представлены результаты клинических исследований эффективности и переносимости азотсодержащего бисфосфоната третьего поколения – Бонвивы у пациентов с остеопорозом.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность кости, перелом, бисфосфонаты, Бонвива

Остеопороз (ОП) – системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением ее качества (микроархитектоники), что приводит к снижению прочности кости и повышению риска переломов. На долю первичного ОП, преимущественно постменопаузального, приходится 85% случаев.

При ОП отсутствуют характерные ранние патогномоничные симптомы, кроме уже перенесенных переломов [1]. Эпидемиологические исследования показывают более низкую частоту переломов шейки бедра и костей предплечья у мужчин по сравнению с женщинами [2]. В то же время распространенность переломов позвонков одинакова у пациентов обоих полов. Показатели смертности вследствие остеопоротических переломов выше у мужчин.

Состояние костной массы отражает показатель «минеральная плотность кости» (МПК). Низкая МПК в пожилом возрасте может быть следствием как недостаточного набора пика костной массы в юности, так и ускоренной ее потери в более поздние возрастные периоды.

В среднем пик костной массы (максимальные значения плотности кости) достигается к 25–30 годам, затем наступает период плато. Согласно данным Г.П. Котельникова и С.В. Булгаковой (2010), скорость костного обмена скелета в год составляет 8–10%. При этом скорость костного обмена кортикальной кости в семь раз меньше, чем трабекулярной (4 и 28% соответственно) [3]. С 35–40 лет начинается возрастная физиологическая потеря костной массы, которая у мужчин достигает 0,5–2% в год. На кортикальную костную ткань приходится 20%, на трабекулярную – до 30% [4].

Трабекулярная кость наиболее подвержена патологическим изменениям, поскольку метаболические процессы в ней происходят более активно [5]. Так, снижение МПК на единицу объема в трабекулярной кости начинается раньше, чем в кортикальной.

Существует предположение, что высокая скорость костного обмена губчатого слоя наряду с поддержанием механической прочности (достаточная толщина и плотность вертикальных и горизонтальных трабекул) обуславливают адекват-

ную сопротивляемость стандартной нагрузке, играют важную роль в костном гомеостазе [6].

При ОП трабекулы губчатого вещества истончаются и перфорируются, нарушается интеграция костных структур вплоть до их исчезновения на отдельных участках. Свободные костные балки не несут функциональной нагрузки и подвергаются аутолизису.

Патогенез

Рарефикация костных структур, уменьшение костной массы, а также нарушение микроархитектоники кости – следствие изменения функции остеобластов (ОБ), остеоцитов (ОЦ) и снижения их ферментативной активности.

Дисбаланс процессов костного ремоделирования может выражаться повышенной активностью остеокластов (ОК) при нормальной функции ОБ (высокая скорость обмена), нормальной активностью ОК при сниженной функциональной активности ОБ (низкая скорость обмена), сниженной активностью ОК и ОБ. Чаще всего при ОП наблюдается повышение пула активных ОК, сопровождающееся интенсификацией костной резорбции и снижением костной массы [7, 8].

Кроме того, костная ткань является мишенью для системных половых гормонов, а также для их локального метаболизма и синтеза. Андрогены и эстрогены напрямую регулируют активность остеогенных клеток и опосредованно (через метаболизм гормона D) – ингибирование паратиреоидного гормона [5].



Рецепторы к эстрогенам выявлены как на ОБ, так и на ОК [9]. Результаты многих исследований подтверждают положительное влияние эстрогенов на дифференцировку, пролиферацию и функциональную активность ОБ. Эстрогены стимулируют синтез коллагеновых белков, способствуя повышению массы трабекулярной кости [10]. Эти стероиды ингибируют дифференцировку и активность ОК, вплоть до апоптоза [11, 12].

Е.Р. Paschalis и соавт. (2003) с помощью гистоморфометрии подтвердили положительный эффект эстрогенов на костный матрикс. А именно: увеличение процента минералов в трабекулярной структуре кости и количества поперечных связей коллагена. Продемонстрированы также достоверные признаки подавления резорбтивной активности с уменьшением количества остеокластических резорбтивных лакун [13].

Наличие андрогеновых рецепторов (АР) в различных клетках костной ткани (на ОБ, ОЦ и клетках-предшественниках) [14] предполагает наличие широкой андрогенной активности. Андрогены стимулируют пролиферацию и дифференцировку ОБ, способствуют минерализации кости посредством увеличения продукции этими клетками щелочной фосфатазы и коллагена [15]. Получены данные, что возможное опосредованное действие андрогенов связано с влиянием на синтез факторов роста (трансформирующего фактора роста и инсулиноподобного фактора роста 1), что также свидетельствует об активации функции ОБ [16].

Экспрессия АР на ОК человека не выявлена. Поэтому сделано предположение, что андрогены воздействуют на ОК опосредованно – через клетки остеобластического фенотипа [17]. В то же время в ряде исследований показано, что половые стероиды могут оказывать и прямой эффект, вызывая апоптоз ОК. Так, А.Г. Ruetsche и соавт. (2005) продемонстрировали, что андрогены способствуют периостальному росту кости у мужчин [18]. Андрогены также снижают

остеокластогенез через ингибирование продукции интерлейкина 6 стромальными клетками костного мозга, что препятствует созреванию и дифференцировке ОК [15]. В костной ткани андрогены могут быть конвертированы в эстрогены с помощью фермента ароматазы и оказывать на нее влияние как через АР, так и через рецепторы эстрогенов [15].

Лечение

Лечение ОП направлено:

- на предотвращение новых переломов;
- замедление или прекращение потери костной массы (в идеале – на ее прирост);
- нормализацию процессов костного ремоделирования;
- уменьшение болевого синдрома, расширение двигательной активности;
- улучшение качества жизни пациента.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение ОП включает образовательные программы, ходьбу и упражнения с нагрузкой весом тела, силовые, на тренировку равновесия (прыжки и бег противопоказаны), коррекцию питания (употребление продуктов, богатых кальцием (Са)), отказ от курения и злоупотребления алкоголем, при высоком риске падений – мероприятия, направленные на его снижение (лечение сопутствующих заболеваний, коррекция зрения, изменение домашней обстановки, обучение правильному стереотипу движений, пользование тростью, ношение устойчивой обуви и т.д.).

К немедикаментозному лечению также относится прием препаратов кальция и витамина D. Указанные препараты используют для профилактики ОП и дополняют базовую терапию.

Кальций активно участвует в физиологических процессах, протекающих в костной ткани (минерализации, ремоделировании). Согласно клиническим рекомендациям адекватное потребление данного микроэлемента с пищей

способствует поддержанию МПК, замедляет возрастзависимую потерю костной массы, усиливает антирезорбтивный эффект половых стероидов, следовательно, должно являться важной составной частью лечения и профилактики ОП [1, 5, 19]. В ходе скрининговой программы, проведенной в нескольких регионах России О.А. Никитинской и Н.В. Торопцовой (2012), установлено, что в обычном суточном рационе человека содержится недостаточно Ca^{2+} – не более 600–800 мг [20]. Аналогичные данные получены в других европейских странах [21, 22]. При этом самый низкий уровень потребления микроэлемента с пищей зарегистрирован у мужчин и женщин старше 55 лет [23]. L.D. McCabe и соавт. (2004) показали, что применение добавок Ca^{2+} лицами старше 60 лет снижает потерю костной массы в области бедренной кости [24]. Работа В.L. Riggs и соавт. (1998) продемонстрировала, что прием Ca^{2+} в дозе 1600 мг в сутки в течение четырех лет уменьшает скорость потери костной массы в проксимальном отделе скелета [25]. F. Scorpasca и соавт. (1998) установили, что назначение 1000 мг Ca^{2+} в сутки способствует снижению уровня маркеров костной резорбции и может оказывать эффект на МПК при длительном использовании [26].

Необходимо отметить, что к настоящему времени проведено большое количество исследований по определению дозы кальция, вызывающей побочные эффекты: образование камней, кальцификацию сосудистой стенки. Данные последних системных обзоров свидетельствуют: дополнительное потребление Ca^{2+} не вызывает образования камней в органах, а процесс кальцификации сосудистой стенки не зависит от уровня Ca^{2+} в крови или его потребления, он является следствием пассивного отложения в местах активного воспаления. Такое протективное действие, по мнению авторов, обусловлено связыванием кальцием оксалатов и фосфатов в кишечнике, предотвращением избыточного их вы-

эндокринология



ведения с мочой, способствующего формированию камней [27].

Доказано, что монотерапия Ca^{2+} менее эффективна в отношении предотвращения потери костной массы, чем комбинированная терапия с витамином D. Препараты витамина D способствуют лучшему усвоению солей кальция. При их отсутствии может быть абсорбировано не более 10% поступающего в организм макроэлемента [28].

Витамин D является жирорастворимым и накапливается в жировой ткани. Увеличение числа лиц с избыточной массой тела приводит к повышению распространенности дефицита витамина D, что объясняется его депонированием в подкожно-жировой клетчатке и недоступностью для центрального кровотока.

Кроме того, мировая тенденция к уменьшению времени пребывания на солнце и применению солнцезащитных кремов, а также низкая степень инсоляции в некоторых регионах проживания снижают синтез витамина D в коже на 95–98%.

Медикаментозное лечение

Многие рекомендованные ранее при ОП лекарственные средства ограничены в применении (стронция ранелат) или сняты с производства (препараты кальцитонина) в связи с несоответствием современным критериям безопасности.

В настоящее время золотым стандартом медикаментозного лечения ОП считаются бисфосфонаты.

Бисфосфонаты разработаны в начале XIX в., однако только в 1960 г. было проведено первое исследование их влияния на метаболизм костной ткани, с 1990 г. они включены в схемы лечения ОП [29].

Механизм действия бисфосфонатов заключается в физико-химическом связывании с гидроксипатитом на резорбтивной поверхности; накоплении вокруг ОК и создании высокой концентрации в лакунах резорбции. Поглощение ОК бисфосфонатов приводит к подавлению мевалонового пути биосинтеза холестерина. При этом нарушается формирова-

ние цитоскелета и гофрированной каемки и подавляется адгезия к костному матриксу и снижается секреция лизосомальных ферментов. Как следствие, ингибирование миграции ОК, нарушение метаболизма, функциональной активности, уменьшение хемотаксиса к местам резорбции и индукция их апоптоза [30–33].

Таким образом, основной фармакологический эффект этой группы лекарственных средств заключается в снижении скорости костного ремоделирования с угнетением фазы резорбции [34, 35].

Среди анаболических эффектов бисфосфонатов выделяют способность увеличивать выживаемость ОЦ и ОБ за счет блокады их апоптоза, повышать синтез ОБ коллагена типа 1. Это сопровождается положительными изменениями микроархитектоники кости и увеличением минерального компонента. Как следствие, утолщаются костные трабекулы и предупреждается потеря костной массы [36, 37].

Э.В. Руденко и соавт. (2011) показали, что в костной ткани депонируется 20–50% поступившего в организм препарата [28].

Бисфосфонаты обладают протективным действием в отношении сосудистой стенки: подавляют захват липопротеинов низкой плотности, участвующих в развитии атеросклероза [7].

Возможностям использования бисфосфонатов при ОП было посвящено большое количество крупных рандомизированных клинических исследований. Установлено, что на фоне их применения значительное повышение МПК наблюдается уже через три месяца в области тел позвонков и через год в области бедренной кости [34]. В исследованиях D.M. Black и соавт. (2006–2007) лечение бисфосфонатами в течение трех – пяти лет ассоциировалось с достоверным увеличением МПК и снижением переломов позвоночника на 70%. Напротив, прекращение терапии приводило в следующие пять лет к росту маркеров костного обмена [35].

На сегодняшний день азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ибандронат) признаны одними из самых эффективных препаратов при ОП как у женщин, так и у мужчин [34]. Присутствие атома азота в боковой цепи препаратов определяет их способность ингибировать модификацию белков в ОК, что приводит к специфическим изменениям и апоптозу последних. Кроме того, преостеокласты под действием азотсодержащих ибандронатов теряют способность к дифференцировке и созреванию, вследствие чего популяция ОК уменьшается.

Антирезорбтивная активность отдельных препаратов указанной группы существенно различается, что связано с особенностями их химической структуры и отражает уровни эффективных фармакологических и терапевтических доз [7, 38]. В соответствии с возрастом антирезорбтивного потенциала относительная активность алендроната составляет 100–1000, ибандроната – 1000–10 000.

Мониторинг эффективности лечения

Оценка эффективности лечения проводится с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии через один – три года после начала терапии, но не чаще одного раза в год (рекомендуется использовать аппарат одного и того же производителя). Периферическая двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия не должна использоваться для мониторинга.

Кроме того, анализируются маркеры костной резорбции.

Лечение признается эффективным, если МПК увеличилась или осталась на исходном уровне. Продолжающаяся потеря МПК по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии или новый перелом могут свидетельствовать о низкой приверженности пациента лечению.

Бонвива

Бонвива (ибандронат) относится к азотсодержащим бисфосфона-



там третьего поколения. Препарат принимается перорально в дозе 150 мг один раз в месяц. После всасывания 40–50% дозы препарата, находящегося в системной циркуляции, связывается с костной тканью и накапливается в ней, что соответствует концепции о высоком сродстве препарата с гидроксипатитом кости. После связывания высвобождение препарата происходит крайне медленно.

Необходимо отметить, что при приеме Бонвивы за час до еды значимого снижения биодоступности не наблюдается.

Как и другие бисфосфонаты, Бонвива не метаболизируется в организме и в неизменном виде экскретируется с мочой. Клиренс ибандроната зависит от функции почек. Часть препарата, связавшаяся с костной тканью, не элиминируется из организма до тех пор, пока в участке кости не завершится процесс ремоделирования. Период полувыведения Бонвивы из костей – около года.

Клиническая эффективность ибандроната подтверждена данными ряда многоцентровых исследований, изучавших его влияние на МПК и качество кости, риск развития новых переломов, переносимость. Всего в них приняло участие 13 000 пациентов.

Через год ежемесячного приема Бонвивы в дозе 150 мг МПК в поясничном отделе позвоночника достоверно повысилась на 4,3%, через два года – на 6,6%. Достоверное увеличение МПК в общем показателе бедра, шейке бедра и области большого вертела отмечено через год терапии. Достигнутые значения сохранялись и в течение второго года лечения. Так, в среднем МПК относительно исходного уровня через два года в области шейки бедра увеличилась на 3,1%, большого вертела – на 6,2%, в общем показателе бедра – на 4,2%. Снижение уровня маркеров костного обмена зафиксировано уже через три месяца лечения и продолжалось в течение всего периода наблюдения.

Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого

исследования MOBILE показали, что МПК в поясничном отделе позвоночника у пациенток с постменопаузальным ОП при введении ибандроната один раз в месяц повышается так же эффективно, как и при ежедневном приеме препарата в дозе 2,5 мг [39].

Прием 150 мг Бонвивы один раз в месяц сопровождается самым большим и прогрессивным увеличением МПК во всех точках обследования проксимального отдела бедренной кости (через два года $p < 0,05$). При этом снижение маркеров костного обмена отмечалось уже через три месяца лечения и продолжалось в течение всего периода наблюдения. Через два года уровень маркера костной резорбции С-телопептида коллагена типа I в сыворотке крови уменьшился на 56,1–61,5%.

Через три года терапии ибандронатом прирост МПК в шейке бедра составил 3,5%, в большом вертеле – 6,2%, в общем показателе бедра – 4,1%, в поясничном отделе позвоночника – 7,6%.

В рамках исследования BONE для оценки влияния ибандроната на качество и микроархитектонику костной ткани проводился гистологический и гистоморфометрический анализ костных биоптатов [40]. Пероральный прием Бонвивы ассоциировался с формированием новой кости без признаков нарушения минерализации костного матрикса (рис. 1). При этом отмечалось улучшение ее микроархитектоники (рис. 2).

Результаты многочисленных исследований доказали, что прием аминобисфосфонатов повышает МПК в поясничном отделе позво-

ночника и проксимальном отделе бедренной кости и снижает частоту переломов на 40–70% [38, 41]. Повышение МПК, сокращение потерь костной массы в значительной степени связаны с увеличением минерального компонента кости, что способствует утолщению трабекул [37, 42].

Необходимо отметить, что эффективность терапии любого хронического заболевания во многом обусловлена приверженностью пациента лечению. Результаты многоцентрового исследования BALTO по сравнительной оценке приверженности пациентов лечению показали, что 66,1% пациенток с постменопаузальным ОП предпочитали ежемесячный прием препарата Бонвива в дозе 150 мг еженедельному приему алендроната в дозе 70 мг [43].

Результаты проведенных исследований показали, что относительно большая доза Бонвивы не оказывала существенного влияния на переносимость терапии. Кроме того, прием Бонвивы не ассоциировался с повышением риска развития побочных эффектов со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта [44].

В литературе описаны случаи остеонекроза челюсти у пациентов, получавших бисфосфонаты. Их частота составляет 6,5–12,5% [45–47]. Остеонекроз челюсти – состояние, характеризующееся обнажением кости нижней и/или верхней челюсти и сохраняющееся как минимум восемь недель, при отсутствии предшествующего облучения или метастазов в челюсть [48]. При этом только 4% всех случаев осте-

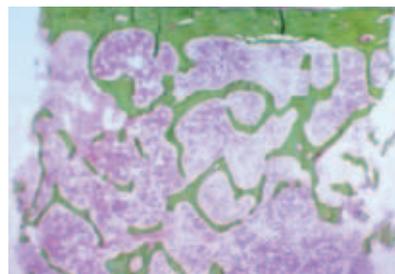


Рис. 1. Минерализация кости на фоне терапии Бонвивой

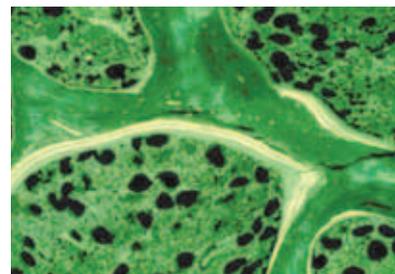


Рис. 2. Микроархитектоника формирующейся кости

эндокринология



онекроза челюсти зафиксированы у пациентов с ОП [7]. Данное осложнение чаще отмечалось при внутривенном введении препаратов пролонгированного действия (памидронат, золедроновая кислота), чем при пероральном применении [47, 49].

Патогенез остеонекроза челюсти до конца не изучен. Одни авторы связывают его развитие с дисбалансом процессов костного ремоделирования, повышенным об-

разованием провоспалительных цитокинов, наличием патогенной микрофлоры в полости рта [46, 47]. Другие авторы считают, что при длительном применении бисфосфонаты блокируют функцию ОБ посредством ингибирования активности ОК [50].

Причинно-следственная связь между некротическими изменениями челюсти и лечением ОП бисфосфонатами не установлена [48, 51].

Одним из преимуществ аминобисфосфонатов является минимальный риск развития некроза челюсти [34].

Сказанное выше позволяет сделать вывод: Бонвива является эффективным препаратом для терапии ОП. Длительное его применение способствует приросту МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости, а также снижению риска переломов. Ⓢ

Литература

- Hodgson S.F., Watts N.B., Bilezikian J.P. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // *Endocr. Pract.* 2003. Vol. 9. № 6. P. 544–564.
- Rochira V., Balestrieri A., Madeo B. et al. Osteoporosis and male age-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho)physiology // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 154. № 2. P. 175–185.
- Котельников Г.П., Булгакова С.В. Остеопороз. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.
- Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
- Dempster D.W. Ремоделирование кости // Остеопороз. М., СПб.: БИНОМ. Невский диалект, 2000. С. 85–108.
- Верткин А.Л., Наумов А.В. Остеопороз. М.: Эксмо, 2015.
- Осипенкова-Вичтомова Т.К. Гистоморфологическая экспертиза костей. М.: Медицина, 2009.
- Oursler M.J., Pederson L., Fitzpatrick L. et al. Human giant cell tumors of the bone (osteoclastomas) are estrogen target cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. № 12. P. 5227–5231.
- Qu Q., Perälä-Heape M., Karanen A. et al. Estrogen enhances differentiation of osteoblasts in mouse bone marrow culture // *Bone.* 1998. Vol. 22. № 3. P. 201–209.
- Мсхалая Г.Ж., Калинин С.Ю. Возрастной гипогонадизм и остеопороз: патофизиология и возможности лечения // *Остеопороз и остеопатии.* 2006. № 3. С. 36–40.
- Мсхалая Г.Ж., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин и остеопороз // *Остеопороз и остеопатии.* 2004. № 1. С. 26–31.
- Paschalis E.P., Boskey A.L., Kassem M., Eriksen E.F. Effect of hormone replacement therapy on bone quality in early postmenopausal women // *J. Bone Miner. Res.* 2003. Vol. 18. № 6. P. 955–959.
- Gruber R., Czerwenka K., Wolf F. et al. Expression of the vitamin D receptor, of estrogen and thyroid hormone receptor alpha- and beta-isoforms, and of the androgen receptor in cultures of native mouse bone marrow and of stromal/osteoblastic cells // *Bone.* 1999. Vol. 24. № 5. P. 465–473.
- Бурдули А.Г., Сметник В.П. Андрогены и костная ткань // *Проблемы репродукции.* 2011. № 5. С. 110–115.
- Vanderschueren D., Vandempuy L., Boonen S. et al. Androgens and bone // *Endocr. Rev.* 2004. Vol. 25. № 3. P. 389–425.
- Abu E.O., Horner A., Kusec V. et al. The localization of androgen receptors in human bone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. № 10. P. 3493–3497.
- Ruetsche A.G., Kneubuehl R., Birkhaeuser M.H., Lippuner K. Cortical and trabecular bone mineral density in transsexuals after long-term cross-sex hormonal treatment: a cross-sectional study // *Osteoporos. Int.* 2005. Vol. 16. № 7. P. 791–798.
- Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 4. P. 399–428.
- Никитинская О.А., Торонцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии // *Фарма-тека.* 2012. № 6. С. 90–93.
- Bruyere O., De Cock C., Mottet C. et al. Low dietary calcium in European postmenopausal osteoporotic women // *Public Health Nutr.* 2009. Vol. 12. № 1. P. 111–114.
- Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007. Vol. 103. № 3–5. P. 620–625.
- Оглоблин Н.А. Оценка потребления кальция у различных групп населения России. Ярославль: Литера, 2005.
- McCabe L.D., Martin B.R., McCabe G.P. et al. Dairy intakes affect bone density in the elderly // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 80. № 4. P. 1066–1074.
- Riggs B.L., O'Fallon W.M., Muhs J. et al. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women // *J. Bone Miner. Res.* 1998. Vol. 13. № 2. P. 168–174.
- Scopacasa F., Horowitz M., Wishart J.M. et al. Calcium supplementation suppresses bone resorption in early postmenopausal women // *Calcif. Tissue Int.* 1998. Vol. 62. № 1. P. 8–12.
- Lewis J.R., Radavelli-Bagatini S., Rejnmark L. et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal wom-



- Доказанная защита от переломов костей¹⁻³
- Единственный бисфосфонат, демонстрирующий неизменно высокую эффективность из года в год¹⁻³
- Благоприятный профиль переносимости и особый комфорт приема¹⁻³
- Единственный бисфосфонат, предоставляющий возможность выбора режима терапии: 1 таблетка в месяц или короткая внутривенная инъекция 1 раз в 3 месяца⁴



Программа
ОСТЕОПОРОЗУ-НЕТ!

www.osteoporozu.net

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА (В СОКРАЩЕНИИ)

БОНВИВА® (ибандроновая кислота).

Регистрационный номер: ЛС-001348

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг.

Регистрационный номер: ЛС-001108/08

Лекарственная форма. Раствор для внутривенного введения по 3 мг/3мл в шприц-тюбик.

Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат.

Показания. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов.

Способ применения и дозы. Таблетированная форма: внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц, за 60 мин до первого приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок (включая кальций). Таблетки следует проглатывать це-

ликлом, заливая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема Бонвивы®. Раствор для в/в введения: 3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца.

Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. При внутривенном введении возможно кратковременное понижение уровня кальция в крови. При применении таблетированной формы не отмечено увеличения частоты нежелательных явлений со стороны верхних отделов органов пищеварения у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы® и обратиться к врачу.

Особые указания - до начала применения препарата Бонвива® следует скорректировать гипокальциемию. Пациентам

следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D. У пациентов, принимавших бисфосфонаты, имели место случаи остеонекроза челюсти. На фоне длительного приема бисфосфонатов отмечены атипичные поверхностные и дисфизические переломы бедра. При применении таблетированной формы следует проявлять осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива®. Коррекции дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется. При применении раствора для в/в введения Бонвива® несовместимо с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. Перед каждой инъекцией препарата следует определять креатинин сыворотки крови. Использование иглы и шприца следует утилизировать согласно местным требованиям или в соответствии с указаниями врача.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к

ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. Гипокальциемия. Беременность и период кормления грудью. Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Длительный возраст (безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена). Только для таблетированной формы: поражение пищевода, приводящее к задержке его опорожнения. Неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин. Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Условия выпуска из аптек. По рецепту.

Форма выпуска. Таблетированная форма: 1 или 3 таблетки в блистер. В/в форма: 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций.

Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению соответствующей формы препарата БОНВИВА®.

Литература: 1. Chesnut CH et al. J Bone Miner Res 2004; 19:1241-1249. 2. Felsenberg D et al. Osteoporosis Int. 2009;44:423-427. 3. Harris ST et al. Bone 2009;44:758-765. 4. Бонвива, инструкция по применению [таблетированная и инъекционная формы].



- en: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials // J. Bone Miner. Res. 2015. Vol. 30. № 1. P. 165–175.
28. Руденко Э.В., Булова А.Е., Руденко Е.В., Самоховец О.Ю. Медикаментозное лечение остеопороза у взрослых. Минск: БелМАПО, 2011.
 29. Свешников А.А. Минеральная плотность костей скелета, масса мышц и проблемы профилактики переломов. Монография. М.: Академия Естествознания, 2013.
 30. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
 31. Жабина А.С. Роль бисфосфонатов для профилактики и лечения метастазов в кости // Практическая онкология. 2011. Т. 12. № 3. С. 124–131.
 32. Alakangas A., Selander K., Mulari M. et al. Alendronate disturbs vesicular trafficking in osteoclasts // Calcif. Tissue Int. 2002. Vol. 70. № 1. P. 40–47.
 33. Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates // Curr. Pharm. Des. 2003. Vol. 9. № 32. P. 2643–2658.
 34. Бартил П. Остеопороз. Профилактика, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
 35. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E. et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial // JAMA. 2006. Vol. 296. № 24. P. 2927–2938.
 36. Bolland M.J., Avenell A., Baron J.A. et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis // BMJ. 2010. Vol. 341. P. 3691.
 37. Burr D.B., Diab T., Koivunemi A. et al. Effects of 1 to 3 years' treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrochanteric femoral fracture risk // J. Orthop. Res. 2009. Vol. 27. № 10. P. 1288–1292.
 38. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Ибандронат (Бонвива) – новые возможности в лечении остеопороза: повышение приверженности к терапии – оптимизация исходов лечения // Остеопороз и остеопатии. 2006. № 2. С. 23–29.
 39. 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. № 8. P. 1315–1322.
 40. Chesnut 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. № 8. P. 1241–1249.
 41. Boonen S., Haentjens P., Vandenput L., Vanderschueren D. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes // J. Intern. Med. 2004. Vol. 255. № 1. P. 1–12.
 42. Recker R., Ensrud K., Diem S. et al. Normal bone histomorphometry and 3D microarchitecture after 10 years alendronate treatment of postmenopausal women // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. Suppl. 1. P. 45.
 43. 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.
 44. Pyon E.Y. Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen // Clin. Ther. 2006. Vol. 28. № 4. P. 475–490.
 45. Bagan J.V., Jimenez Y., Murillo J. et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases // Oral Oncol. 2006. Vol. 42. № 3. P. 327–329.
 46. Bartl R., Frisch B., von Tresckow E., Bartl C. Bisphosphonates in medical practice, 2007.
 47. Murad O.M., Arora S., Farag A.F., Guber H.A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a retrospective study // Endocr. Pract. 2007. Vol. 13. № 3. P. 232–238.
 48. Rizzoli R., Burlet N., Canall D. Остеонекроз челюсти у пациентов с остеопорозом // Остеопороз и остеопатии. 2007. № 2. С. 19–21.
 49. Marx R.E., Sawatari Y., Fortin M., Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment // J. Oral Maxillofac. Surg. 2005. Vol. 63. № 11. P. 1567–1575.
 50. Recker R.R., Weinstein R.S., Chesnut C.H. et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study // Osteoporos. Int. 2004. Vol. 15. № 3. P. 231–237.
 51. Ильиных Е.В., Барскова В.Г., Лидов П.И., Насонов Е.Л. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез // Современная ревматология. 2013. № 1. С. 17–24.

Bonviva – a Potent Anti-Osteoporotic Bisphosphonate

A.M. Mkrtumyan, M.V. Kozlova, A.S. Belyakova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

Here we discuss pathogenesis of osteoporosis as well as medicated and non-medicated methods for its treatment, and ways for assessing therapeutic efficacy. We present the results of clinical studies on efficacy and tolerability of the third-generation nitrogen-containing bisphosphonate Bonviva during osteoporosis.

Key words: osteoporosis, bone mineral density, bone fracture, bisphosphonates, Bonviva