



Перспективы применения алендроната для лечения постменопаузального остеопороза

И.А. Скрипникова

Адрес для переписки: Ирина Анатольевна Скрипникова, ISkripnikova@gnicpm.ru

Бисфосфонаты относятся к препаратам первой линии для лечения остеопороза (ОП) и профилактики переломов. Однако приверженность пациентов лечению ими остается низкой. Установлено, что в России одной из ведущих причин прекращения терапии является высокая стоимость большинства оригинальных антиостеопоротических препаратов. В связи с доступностью и оптимальным соотношением «эффективность/стоимость» дженерики алендроната стали широко назначаться при ОП. Однако качество препаратов не одинаково и требует тщательной оценки. В первую очередь необходимо выяснить, соответствуют ли они оригинальному препарату. В обзоре обсуждается возможность и целесообразность использования воспроизведенных препаратов алендроната, в частности препарата Фороза®, у пациентов с ОП.

Ключевые слова: остеопороз, остеопоротические переломы, бисфосфонаты, алендронат

Остеопороз (ОП) называют немой эпидемией в связи с широкой распространенностью и асимптоматичным течением. Основной задачей терапии ОП является предотвращение переломов, которые развиваются на фоне снижения минеральной плотности кости (МПК), нарушения микроархитектоники костной ткани и ассоциируются с увеличением риска инвалидности и смерти. По прогнозам, количество переломов, обусловленных хрупкостью костной ткани, будет возрастать, что связано с повыше-

нием продолжительности жизни и изменением демографической ситуации в мире.

Эпидемиологические исследования показали, что около 40–50% женщин и 13–30% мужчин после 50 лет имеют один или более переломов, связанных с ОП. Эти данные эквивалентны риску сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом [1, 2].

В мире ежегодно происходит 8,9 млн переломов, связанных с ОП, из них 4,5 млн приходится на Америку и Европу [3]. К сожа-

лению, в России нет полных эпидемиологических данных. Однако с помощью моделирования эпидемиологической ситуации показано, что свыше 9 млн человек имеют периферические переломы и ежегодно происходит 3,8 млн переломов позвонков [4].

Затраты на лечение всех остеопоротических переломов в странах Европейского союза составляют 38,7 млн евро в год [5], на лечение и реабилитацию больных после перелома бедра – более 85% всех расходов, связанных с ОП [6].

Поскольку продолжительность жизни в большинстве стран увеличивается, финансовые и другие затраты, связанные с остеопоротическими переломами, будут только расти, если не предпринять превентивные меры.

Высокая распространенность ОП и связанных с ним переломов приводят к инвалидизации и значительному снижению качества жизни.

Большие затраты на лечение переломов ставят ОП в разряд социально значимых заболеваний и в настоящее время являются одной из важных проблем общественного здоровья, однако в России до сих пор данное заболевание не удостоено статуса социально значимого. Пациенты не получают бесплатного обследования и ле-



карственного обеспечения. 76% больных приобретают препараты за счет личных средств [7].

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали, что для лечения ОП и профилактики как первичных, так и повторных переломов можно использовать разные классы препаратов: снижающие разрушение костной ткани (антирезорбтивные) или повышающие ее образование. Бисфосфонаты рассматриваются сегодня в качестве препаратов первой линии в лечении ОП. Золотым стандартом терапии ОП признан алендронат.

Увеличение назначений бисфосфонатов врачами в последнее время связано с обширной доказательной базой, демонстрирующей эффективность и оптимальный профиль безопасности, а также с отсутствием необходимости постоянного мониторинга лабораторных показателей для оценки риска развития нежелательных явлений. Однако приверженность пациентов лечению ими, как и другими антиостеопоротическими средствами, остается низкой. Среди причин отказа от приема препарата выделяют плохую информированность пациентов о положительном эффекте, общую стоимость лечения, развитие нежелательных явлений и слабую мотивацию, что связано с недостаточным качеством медицинской помощи при ОП [8, 9]. Через год после назначения препарата менее 50% пациентов продолжают им лечение [10]. В то же время слабая приверженность терапии (менее 50%) ассоциируется с повышением риска переломов – на 40% (по сравнению с пациентами, приверженность которым лечению достигает 90%) [11]. Необходимо отметить, что если приверженность лечению составляет менее 50%, то эффективность терапии приравнивается к нулю [12]. Кроме того, у пациентов, не приверженных лечению, увеличивается риск госпитализаций, связанных с переломами и вторичными осложнениями, такими как выраженный болевой синдром, вторичная госпитальная инфекция и легочная тромбэм-

болия; значительно ухудшается качество жизни [13, 14].

В России одна из ведущих причин прекращения терапии – высокая стоимость большинства оригинальных антиостеопоротических препаратов. Так, по результатам годового наблюдения в первичном звене здравоохранения за 427 пациентками с постменопаузальным ОП, которым был назначен Фосамакс® 70 мг один раз в неделю, в 35,8% случаев отмена препарата была связана с его высокой стоимостью [16].

Указанные препараты недоступны пациентам с ограниченными материальными возможностями, прежде всего пенсионерам, которые составляют большую долю пациентов с ОП.

Несмотря на тот факт, что в настоящее время наряду с таблетированными препаратами существуют препараты для подкожного, внутримышечного и внутривенного введения, наиболее широко используются первые [17].

Важно напомнить, что при выборе оптимальной формы препарата для пациента необходимо учитывать сопутствующие заболевания, индивидуальные особенности и предпочтения в режиме приема препарата.

Фармакоэкономический анализ, проводимый в разных странах с целью выявления наименее затратных способов лечения ОП, показал, что наиболее целесообразна вторичная профилактика переломов у женщин и мужчин старше 70 лет, имеющих предшествующие переломы, низкую МПК (-2,5 стандартного отклонения по Т-критерию) или другие факторы риска (например, низкая масса тела, инсульт в анамнезе) [18]. Необходимо отметить: именно на примере алендроната была показана наибольшая экономическая эффективность бисфосфонатов в группах высокого риска [19–21].

Цель профилактики и лечения остеопороза – обеспечить прирост массы кости, снизить частоту и риск переломов, улучшить качество жизни пациентов. Это потребовало организации трех –

пятилетних рандомизированных исследований для доказательства эффективности алендроната. Наиболее крупные из них FOSIT – многоцентровое (34 страны) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, включавшее 1908 постменопаузальных женщин с ОП, которые получали ежедневно в течение 12 месяцев алендронат в дозе 10 мг, и FIT – многоцентровое (11 центров США) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 2027 постменопаузальных женщин, получавших алендронат в дозах 5 и 10 мг в течение трех лет, а также десятилетнее наблюдение пациентов, продолжавших получать алендронат в тех же дозах либо плацебо. Алендронат показал высокую эффективность: повышая МПК во всех областях измерения – от 5,4% в шейке бедра до 13,7% в позвоночнике (уровень доказательности А), он достоверно снижал частоту переломов в позвоночнике (на 47%), бедре (на 51–56%), предплечье (на 48%). У 64% больных уменьшилось прогрессирование деформаций позвонков (уровень доказательности А).

Однако в России группы высокого риска ОП представлены в основном малообеспеченными гражданами, которым приходится самим нести бремя расходов на лекарственные средства. Таким образом, наличие на российском фармацевтическом рынке более доступных препаратов уменьшит затраты самих пациентов и позволит получить адекватную терапию большему числу больных.

В связи с доступностью и оптимальным соотношением «эффективность/стоимость» дженерики алендроната стали широко назначаться при ОП, однако качество препаратов неодинаково и требует тщательной оценки. В первую очередь необходимо выяснить, насколько аналог соответствует оригинальному препарату.

Минимизировать риски при применении дженериков возможно при использовании легальной копии (того же действующего ве-

эндокринология

щества, что и в исследованиях) с доказанной биоэквивалентностью.

Два фармацевтических продукта биоэквивалентны, если они эквивалентны фармацевтически и параметры их биодоступности (скорость и степень доступности) после введения в одинаковой дозе сходны в такой степени, которая позволяет предполагать, что их воздействие будет одинаковым. Оценка фармакокинетической эквивалентности предполагает, что биоэквивалентные оригиналу воспроизведенные лекарственные средства обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии, то есть являются терапевтически эквивалентными.

В настоящее время появились публикации о различиях в переносимости оригинальных и воспроизведенных бисфосфонатов больными ОП. Как следствие, снижаются приверженность терапии и ее эффективность. В отдельных исследованиях показано снижение МПК или уменьшение

темпов прироста костной массы при лечении дженериком алендроната по сравнению с оригинальным препаратом [22, 23]. В других работах отмечалось повышение частоты побочных реакций и ухудшение приверженности терапии [24, 25]. В связи с полученными данными обсуждается необходимость проведения проспективных сравнительных исследований, в которых можно установить терапевтическую эквивалентность оригинального и воспроизведенного препаратов [26].

Очевидно, что исследования биоэквивалентности лекарственных средств не заменяют РКИ, в которых оценивается эффективность препаратов. В то же время исследование терапевтической эквивалентности при ОП экономически не оправдано, поскольку для доказательства антипереломного эффекта требуется не менее трех-пяти лет и участие больших групп пациентов. В случае регламентации таких произойдет значительное повышение стоимости дженериков. В такой ситуации они уже не будут обладать преимуществами в плане сокращения финансовых затрат.

Использование дженериков должно основываться на доверии к фармацевтической компании. Именно поэтому в клинической практике надо пользоваться препаратами известных и хорошо зарекомендовавших себя на фармацевтическом рынке компаний. Одним из таких препаратов является Фороза® («Сандоз», Швейцария). В одной таблетке Форозы содержится 70 мг алендроната натрия. Режим применения – один раз в неделю.

Алендронат относится к аминокислотным бисфосфонатам. Основной механизм действия – подавление ферментов фосфоэстеразы. Это ключевой фермент мевалонатного пути синтеза холестерина и изопреноидных липидов, которые способствуют пренилированию сигнальных G-белков, регулирующих клеточные процессы, необходимые для функционирования и выживаемости остеокластов [27].

Алендронат обладает высоким сродством (аффинностью) с костной тканью. Он быстро связывается с гидроксипатитом. Вещество медленно всасывается в костную ткань и длительно сохраняется в ней даже после отмены препарата. У алендроната отмечается большая десорбция на костной поверхности [28]. Максимальный период полужизни алендроната в организме человека составляет около десяти лет [29]. Этот препарат в условиях *in vivo* не образует метаболитов, что объясняет небольшое количество побочных эффектов. Аминобисфосфонаты связываются с белками сыворотки и элиминируются посредством почечной экскреции [30].

Эффективность алендроната в отношении снижения риска позвоночных и непозвоночных переломов была показана в исследовании FIT – многоцентровое (11 центров) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 2027 женщин в постменопаузе, которые принимали 5 и 10 мг алендроната в течение трех лет, а также десятилетнее наблюдение пациентов, продолжавших получать алендронат в тех же дозах либо плацебо [31, 32].

Результаты исследований свидетельствовали о снижении риска позвоночных переломов на 59% ($p < 0,001$) и проксимального отдела бедра на 63% ($p < 0,002$) (рис. 1) [31, 32]. В ходе метаанализа шести РКИ также была доказана эффективность алендроната в предотвращении перелома бедра – снижение риска перелома на 55% в группе пациенток с МПК $-2,5$ и ниже стандартного отклонения по T-критерию [33].

Отдаленные эффекты алендроната изучены в исследовании FLEX, в которое было включено 1099 пациентов из исследования фазы III [34]. Часть пациентов продолжила прием алендроната (длительность терапии – до десяти лет). За период наблюдения отмечалось стойкое повышение МПК (рис. 2) [35]. У пациенток, которые прекратили прием препарата через пять лет, зафиксировано

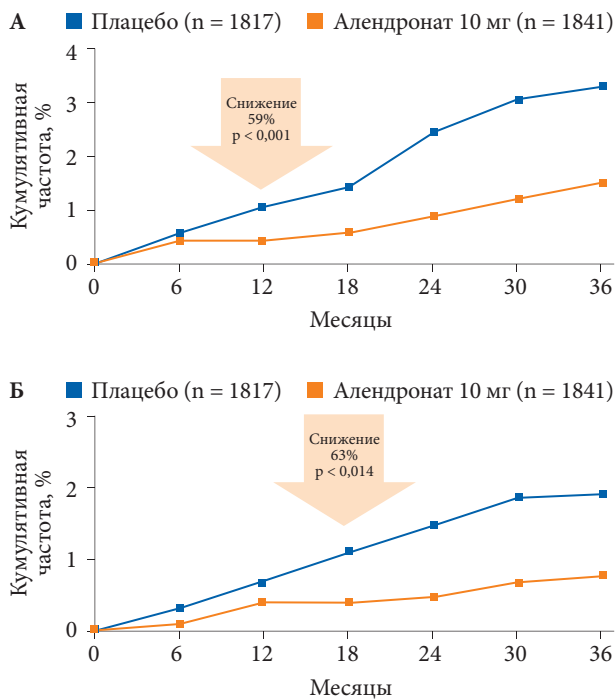
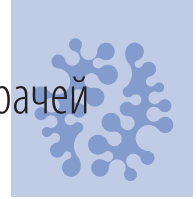


Рис. 1. Эффективность алендроната 10 мг в отношении переломов позвонков (А) и проксимального отдела бедра (Б) в исследовании FIT



небольшое снижение МПК и повышение маркеров костного обмена. При этом риск переломов не увеличивался по сравнению с пациентками, которые продолжали принимать алендронат. Был сделан вывод: при прекращении приема препарата у женщин со средним риском развития переломов риск последующих переломов не повышается. Тем не менее пациенткам с высоким и очень высоким риском переломов лучше не прекращать терапию через пять лет [34].

Для уменьшения побочных явлений и улучшения приверженности больных терапии была разработана форма алендроната для еженедельного приема (70 мг/нед). Эффективность новой формы доказана в одно- и двухлетних исследованиях с меньшим числом пациентов и менее продолжительных, чем РКИ фазы III, но с эквивалентным изменением сурrogатных точек (МПК и биохимических маркеров костного обмена) [36].

При оценке предпочтений пациентов в использовании разных режимов лечения – ежедневного и раз в неделю – более 85% пациентов выбрали второй вариант, 9,2% – первый [37].

Поскольку алендронат применяется в России более 15 лет, накоплены данные об эффективности лечения препаратом в разных режимах. Работы показывают влияние алендроната на сурrogатные показатели (МПК и биохимические маркеры костного обмена) и хорошую переносимость препарата, что согласуется с результатами зарубежных исследований [38–41].

Особенностью бисфосфонатов является их чрезвычайно низкая биодоступность при приеме таблетированных форм (0,7–1,8%). Поэтому их концентрация в плазме крови настолько низка, что ее невозможно оценить.

Большая часть препарата (40–70%) связывается с гидроксипатитом костной ткани, оставшаяся – выводится из организма через почки. Поэтому для определе-

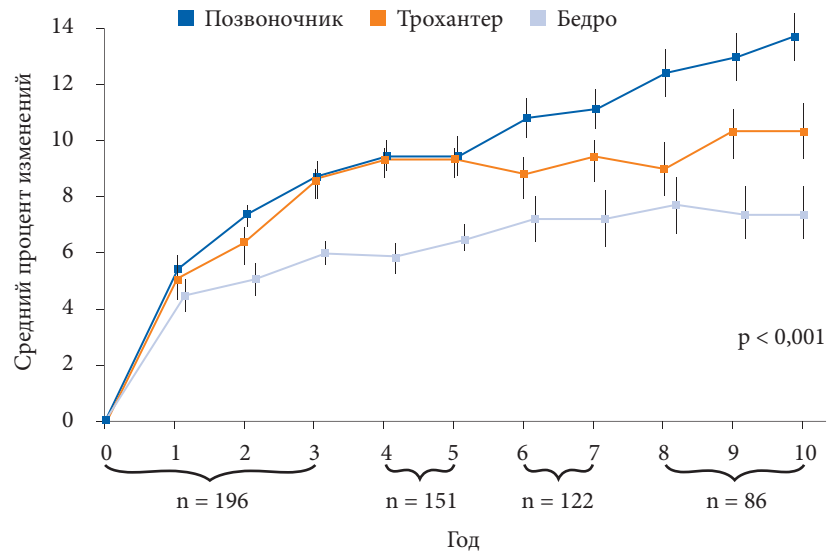


Рис. 2. Динамика минеральной плотности кости в течение десяти лет терапии алендронатом 10 мг/сут в исследовании FLEX

ния биоэквивалентности оригинального препарата и дженерика используют параметры экскреции с мочой: Ae_{0-72} , R_{max} , T_{max} , где Ae_{0-72} – кумулятивная почечная экскреция за 72 часа наблюдения после однократного приема препарата, R_{max} – максимальная почечная экскреция, T_{max} – среднее время достижения максимальной экскреции.

Для определения биоэквивалентности препарата Фороза® – алендроната натрия 70 мг в таблетке («Сандоз», Швейцария) и оригинального алендроната Фосамакс® 70 мг в таблетке («Мерк Шарп&Доме», США) в независимой лаборатории Anapharm (Канада), специализирующейся на проведении исследований фазы I и биоэквивалентности препаратов, проведено одноцентровое открытое рандомизированное двукратно перекрестное исследование с участием 106 здоровых, некурящих мужчин в возрасте 18–55 лет. Полученные результаты свидетельствовали о биоэквивалентности алендроната натрия (Фороза®) референс-стандарту и возможности его использования для лечения постменопаузального, глюкокортикостероидного ОП и снижения костной массы у мужчин: биодоступность алендроната

кислоты существенно не различалась у пожилых и молодых пациентов.

Препарат Фороза® следует применять при удовлетворении суточной потребности в кальции и витамине D. Оптимальная длительность терапии не установлена. Продолжительность терапии бисфосфонатами должна оцениваться на регулярной основе, особенно после пяти или более лет применения. Для обеспечения надлежащего всасывания препарата Фороза® таблетки необходимо принимать утром натощак, не менее чем за 30 минут до первого приема пищи, напитков или других лекарственных препаратов, запивая не менее чем 200 мл воды. Одновременный прием алендроновой кислоты с пищей или в течение 2 часов после еды резко снижает абсорбцию препарата. Биодоступность характеризуется как незначительная. При совместном приеме с кофе или апельсиновым соком она уменьшается приблизительно на 60% [42].

Различия в эффективности оригинальных и воспроизведенных препаратов также могут быть обусловлены входящими в их состав вспомогательными веществами. Таковыми в препарате Фороза®

эндокринология



являются микрокристаллическая целлюлоза, кремния диоксид коллоидный безводный, кроскармеллоза натрия и магния стеарат. Эти вещества индифферентны к костной ткани.

Преимуществом препарата Фороза® является запатентованная пленочная оболочка, которая помимо микрокристаллической целлюлозы содержит каррагинан и макрогол, защищающие слизистую пищевода от повреждения, способствуя высвобождению основного вещества уже в тонком кишечнике.

Применение алендронов (Фороза®) актуально у женщин в постменопаузе для снижения риска компрессионных переломов позвоночника и переломов шейки бедра; у мужчин с целью лечения ОП и предупреждения переломов, а также при глюкокортикостероидном ОП.

Использование воспроизведенных препаратов позволяет сократить расходы на здравоохранение и прежде всего расходы самих граждан, что особенно актуально для стран с несовершенной системой обязательного медицин-

ского страхования и социального обеспечения.

Применение качественных алендронов с доказанной биоэквивалентностью позволит выполнить стратегическую цель Всемирной организации здравоохранения по обеспечению широкого доступа населения к медицинской помощи и расширению объема профилактических мероприятий, что в итоге должно привести к уменьшению распространенности остеопоротических переломов и улучшению качества жизни ☀

Литература

1. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk // *Lancet*. 2002. Vol. 359. № 9321. P. 929–936.
2. Nguyen N.D., Ahlborg Y.G., Center J.R. et al. Residual lifetime risk of fractures in women and man // *J. Bone Miner. Res.* 2007. Vol. 22. № 6. P. 781–788.
3. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. World Health Organization, 2007.
4. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии. Международный фонд остеопороза, 2010 // www.iofbonehealth.org.
5. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. European guidance on the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* 2013. Vol. 24. № 1. P. 23–57.
6. De Laet C.E., van Hout B.A., Burger H. et al. Incremental cost of medical care after hip fracture and first vertebral fracture: The Rotterdam Study // *Osteoporos. Int.* 1999. Vol. 10. № 1. P. 66–72.
7. Марченкова Л.А., Древаль Л.А., Григорьева Е.А. Качество лечения постменопаузального остеопороза в Московской области // *Остеопороз и остеопатии*. 2011. № 3. С. 213–221.
8. Rossini M., Bianchi G., Di Munno O. et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice // *Osteoporos. Int.* 2006. Vol. 17. № 6. P. 914–921.
9. Segal E., Tamir A., Ish-Shalom S. Compliance of osteoporotic patients with different treatment regimens // *Isr. Med. Assoc.* 2003. Vol. 5. № 12. P. 859–862.
10. Solomon D.H., Avom J., Katz J.N. et al. Compliance with osteoporosis medications // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. № 20. P. 2414–2419.
11. Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H. et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101.038 new bisphosphonate users // *J. Bone Miner. Res.* 2008. Vol. 23. № 9. P. 1435–1441.
12. Siris E.S., Harris S.T., Rosen C.L. et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases // *Mayo Clinic. Proc.* 2006. Vol. 81. № 8. P. 1013–1022.
13. Goettsch W.G., Penning F., Erkens J.E. et al. Persistent bisphosphonate usage reduces the risk of hospitalizations for osteoporotic fractures // *J. Bone Miner. Res.* 2005. Vol. 20. Suppl. 1. P. S278.
14. Reginster J.Y., Rebenda V. Patient preference in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates // *Clin. Interv. Aging*. 2006. Vol. 1. № 4. P. 415–423.
15. International osteoporosis foundation, 2005 // osteofound.org/publications/pdf/adherence_gap_report.
16. Лялина В.В., Мылов Н.М., Дмитриева Е.Г. и др. Изучение переносимости алендроната 70 мг в неделю и причин отмены лечения у больных постменопаузальным остеопорозом в условиях реальной клинической практики // *Остеопороз и остеопатии*. 2007. № 3. С. 31–35.
17. Bock O., Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis-optimizing efficacy in clinical practice // *Clin. Interv. Aging*. 2008. Vol. 3. № 2. P. 279–297.
18. Fleurence R.L., Iglesias C.P., Johnson J.M. The cost-effectiveness of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis // *Pharmacoeconomics*. 2007. Vol. 25. № 11. P. 913–933.
19. Cranney A., Guyatt G., Griffith L. et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis // *Endocr. Rev.* 2002. Vol. 23. № 4. P. 570–578.
20. Jones J., Scoot D. Cost-effectiveness of alendronate for fracture prevention in postmenopausal women // *Ashgate*. 1999. P. 1058–1072.
21. Johnell O., Jonsson B., Jonsson L. et al. Cost effectiveness of alendronate (fosamax) for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures // *Pharmacoeconomics*. 2003. Vol. 21. № 5. P. 305–314.
22. Grimmer D.T., Papaioannou A., Thompson M.F. et al. Greater first effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risendronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 5. P. 687–697.
23. Kanis J.A., Reginster J.Y., Kauffman J.M. et al. A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23. № 1. P. 213–221.

ЗАБОТА НА КАЖДОМ ЭТАПЕ ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ



Феррум Лек®



**МАТЕРИНСТВО
ЭМОЦИИ
ЗДОРОВЬЕ**

Кетонал®



**НЕЖНОСТЬ
ЗАБОТА
ЛЮБОВЬ**

Фороза®



**ДВИЖЕНИЕ
СОЗИДАНИЕ
МЕЧТА**

Краткая инструкция по применению препарата Феррум Лек®

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Феррум Лек®. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** железа(II) гидроксид полимальтозат. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки жевательные. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** лечение патентного дефицита железа; лечение железодефицитной анемии; профилактика дефицита железа во время беременности. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, перегрузка железом организма (например, в случаях гемохроматоза, гемоsiderоза); нарушение утилизации железа (например, анемия, вызванная интоксикацией свинцом, сидерохрестическая анемия, талассемия); анемии, не связанные с дефицитом железа (например, гемолитическая анемия, мегалобластная анемия вследствие дефицита витамина В₁₂); детский возраст до 12 лет (для данной лекарственной формы). **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** перед началом применения препарата при беременности или в период грудного вскармливания необходимо проконсультироваться с врачом. В ходе контролируемых исследований у беременных (2-й и 3-й триместры беременности) не отмечено отрицательного воздействия на организм матери и плода. Не выявлено вредного воздействия на плод при приеме препаратов в 1-м триместре беременности. Данные о количестве железа, попадающего в материнское молоко из комплекса полимальтозат, отсутствуют. Однако возникновение нежелательных эффектов у находящихся на грудном вскармливании детей маловероятно. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** очень часто: изменение цвета фекалий (обусловлено выведением не воссоединившегося железа, не имеет клинического значения); часто: диарея, тошнота, диспепсия. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** в случаях анемии, вызванной инфекционным или злокачественным заболеванием, железо накапливается в ретикуло-эндотелиальной системе, из которой мобилируется и утилизируется только после излечения основного заболевания. Применение для пациентов с сахарным диабетом: 1 жевательная таблетка Феррум Лек® содержит 0,04 хлебных единицы (ХЕ). Применение для пациентов с фебрилетонургией: препарат Феррум Лек® содержит аспартам (E951), являющийся источником фенилаланина, в количестве, эквивалентном 1,5 мг на таблетку. Рег. номер: П N012698/01.

Краткая инструкция по применению препарата Кетонал®

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Кетонал®, Кетонал® ДУО. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** кетопрофен. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в том числе: воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит, ревматоидный периартрит; серонегативные артриты: анкилозирующий спондилит — болезнь Бехтерева, псоритический артрит, реактивный артрит (синдром Рейтера); подагра¹⁾, псевдоподагра¹⁾; остеоартроз; болевой синдром: слабый, умеренный и выраженный при головной боли¹⁾, мигрени¹⁾, тендините, бурсите, миалгии, невралгии, радикулите, посттравматический болевой синдром, послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся воспалением и повышением температуры¹⁾; болевой синдром при онкологических заболеваниях¹⁾; альгодисменорея¹⁾; воспалительные процессы органов малого таза, в том числе аднексит¹⁾; зубная боль¹⁾. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** зависит от формы выпуска и способа введения. Для снижения частоты нежелательных реакций рекомендуется использовать минимальную эффективную дозу препарата. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам или другим нестероидным противовоспалительным препаратам, полное и неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза слизистой оболочки носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (в том числе в анамнезе); язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения¹⁾; язвенный колит¹⁾; болезнь Крона в фазе обострения¹⁾; воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения¹⁾; тромбофилы и другие нарушения свертываемости крови¹⁾; детский возраст (до 15 лет); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин)¹⁾; прогрессирующее заболевание почек¹⁾; некомпенсированная сердечная недостаточность¹⁾; послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования¹⁾; желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечение)¹⁾; хроническая диспепсия¹⁾; III триместр беременности; дивертикулит¹⁾; период лактации¹⁾; дефицит лактазы¹⁾; непереносимость лактозы¹⁾; глюкозо-галактозная мальабсорбция¹⁾; подтвержденная гиперкалиемия¹⁾. Для Кетонал® крем/гель также: гиперчувствительность к тиапрофеновой кислоте, фенитоину, блокаторам УФ-лучей, отдушкам; указание в анамнезе на приступы бронхиальной астмы после применения НПВП и салицилатов; нарушение целостности кожных покровов (экзема, мокнущий дерматит, открытая или инфицированная рана), реакции фоточувствительности в анамнезе, воздействие солнечного света, в том числе неяркие солнечные лучи и ультрафиолетовое облучение в солярии на протяжении всего периода лечения и еще 2 недели после прекращения лечения препаратом. **СТОРОЖИВОСТЬ:** Кетонал® крем/гель: нарушение функции печени и/или почек; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; заболевания крови; бронхиальная астма; хроническая сердечная недостаточность. Кетонал® ДУО: бронхиальная астма в анамнезе; клинически выраженные сердечно-сосудистые заболевания; дислипидемия; прогрессирующее заболевание печени, гипербилирубинемия, алкогольный цирроз печени; почечная недостаточность (КК 30–60 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; заболевания крови, дегидратация; сахарный диабет; анатомические данные о развитии язвенного поражения желудочно-кишечного тракта; курение; сопутствующая терапия антикоагулянтами, антиагрегантами, глюкокортикостероидами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина; длительное применение НПВП; наличие инфекции Helicobacter pylori; печеночная недостаточность, пожилой возраст. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ:** Кетонал® крем/гель: может быть использован в I и II триместрах беременности после консультации с врачом, если ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода. Применение Кетонал® крем/гель во время грудного вскармливания не рекомендуется. Кетонал® ДУО: назначать препарат беременным женщинам в I и II триместрах беременности возможно только в случае, когда преимущества для матери оправдывают возможный риск для плода. На сегодняшний момент отсутствуют данные о выделении кетопрофена в грудное молоко, поэтому при необходимости назначения кетопрофена кормящей матери следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** бессонница, депрессия, астения (только для ампул), тошнота, рвота, диспепсия, боль в животе, НПВП-гастропатия. Для Кетонал® крем/гель: зрительная, зуд, жжение, эритема, транзиторный дерматит легкой степени тяжести. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Кетонал® крем/гель: необходимо избегать попадания геля в глаза, на кожу вокруг глаз, слизистые оболочки. При появлении каких-либо побочных эффектов необходимо прекратить применение препарата и обратиться к врачу. Если вы забыли нанести гель, нанесите его в то время, когда должна быть нанесена следующая доза, но не удваивайте её. Не применять в виде окклюзивных повязок. Кетонал® ДУО: не следует сочетать прием кетопрофена с приемом других НПВП и/или ингибиторов ЦОГ²⁾. При длительном применении НПВП необходимо периодически оценивать клинический анализ крови, контролировать функцию почек и печени, в особенности у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), проводить анализ кала на скрытую кровь. При возникновении нарушений со стороны органов зрения лечение следует незамедлительно прекратить. Использование препарата должно быть прекращено перед большим хирургическим вмешательством. При управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторной реакции, необходимо соблюдать осторожность. ¹⁾ для Кетонал® крем/гель, ²⁾ для инъекций и пероральных форм Кетонал®, ³⁾ для Кетонал® раствор для инъекций, Кетонал® таб. 100 мг, ⁴⁾ для Кетонал® раствор для инъекций, Кетонал® таб. 100 мг, ⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг. Рег. номер: ЛСР-008841/08, П N013942/01, П N013942/06, П N013942/03, П N013942/04, П N010502/08.

Краткая инструкция по применению препарата Фороза®

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Фороза®. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** алендроновая кислота. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** лечение остеопороза у женщин в постменопаузе, в том числе для снижения риска компрессионных переломов позвоночника и переломов шейки бедра; лечение остеопороза у мужчин с целью предупреждения переломов; лечение остеопороза, вызванного длительным применением глюкокортикостероидных препаратов. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать утром натощак, за 30 мин. до 1-го приема пищи, запивая полным стаканом обычной воды. Нельзя разжевывать. Не следует принимать горизонтальное положение 30 мин. после приема препарата. Рекомендуемая доза — 1 таблетка (70 мг) 1 раз в неделю. Оптимальная длительность применения препарата не установлена. Необходимость продолжения терапии биофосфонатами должна оцениваться на регулярной основе, особенно после 5 или более лет применения. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к алендроновой кислоте или другим компонентам препарата; структурные нарушения почек и другие состояния, приводящие к дискифии и замедлению продвижения пищи по пищеводу; дефицит витамина D; неспособность пациента стоять или сидеть на протяжении 30 мин.; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 35 мл/мин); тяжелые нарушения минерального обмена (гипокальциемия); беременность, период грудного вскармливания; детский возраст (эффективность и безопасность не установлены). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** головокружение, головная боль, вертиго; боль в животе, диспепсические расстройства (запор или диарея, метеоризм), дисафия, изжога; аллергия, зуд кожных покровов; боль в мышцах, костях, суставах; выраженные боли в мышцах, костях и суставах; припухлость суставов; астения, периферические отеки. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** до начала терапии необходима коррекция гипокальциемии и дефицита витамина D. Также следует обеспечить организм достаточным количеством кальция и витамина D в течение всего времени терапии препаратом. Важно подробно разъяснить пациенту правила приема препарата и удостовериться в том, что он их понял. Недопустимо принимать 2 таблетки в 1 день. При приеме препарата алендроновой кислоты следует соблюдать осторожность при выполнении работ, связанных с необходимостью повышенной концентрации внимания. Рег. номер: ЛСР-007906/08.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

RU1509375669 Реклама



24. Strom O., Landfeldt E. The association between automatic generic substitution and treatment persistence with oral bisphosphonates // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 8. P. 2201–2751.
25. Ringe J.D., Moller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patients chart review analysis // Rheumatol. Int. 2009. Vol. 30. № 2. P. 213–221.
26. Зоткин Е.Г., Сафонова Ю.А., Зубкова И.И. Проблема использования дженериков при остеопорозе // Эффективная фармакотерапия. 2012. Вып. 42. Эндокринология. Спецвыпуск. Остеопороз. С. 40–46.
27. Luckman S.P., Hughes D.E., Coxon F.P. et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras // J. Bone Miner. Res. 1998. Vol. 13. № 4. P. 581–589.
28. Watts N.B., Diab D.L. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. № 4. P. 1555–1565.
29. Russel R.G. Determination of structure function relationships among bisphosphonates // Bone. 2007. Vol. 40. № 5. Suppl. 2. P. S21–S25.
30. Lin J.H., Chen I.W., deLuna F.A., Hichens M. Role of calcium in plasma protein binding and renal handling of alendronate in hypo- and hypercalcemic rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993. Vol. 267. № 2. P. 670–675.
31. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group // Lancet. 1996. Vol. 348. № 9041. P. 1535–1541.
32. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 11. P. 4118–4124.
33. Bonnen S., Laan R.F., Barton I.P., Watts N.B. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies // Osteoporos. Int. 2005. Vol. 16. № 10. P. 1291–1298.
34. 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.
35. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P. et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. № 12. P. 1189–1199.
36. Rizzoli R., Greenspan S.L., Bone G. et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis // J. Bone Miner. Res. 2002. Vol. 17. № 11. P. 1988–1996.
37. Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E. et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study // Clin. Ther. 2002. Vol. 24. № 11. P. 1871–1886.
38. Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Марова Е.И. и др. Результаты лечения постменопаузального остеопороза бифосфонатом Фосамакс® (алендронатом) // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 2. С. 28–32.
39. Скрипникова И.А., Косматова О.В. Результаты лечения постменопаузального остеопороза бифосфонатом Фосамаксом // Остеопороз и остеопатии. 2004. № 1. С. 16–19.
40. Скрипникова И.А., Косматова О.В., Новиков В.Е. и др. Результаты открытого многоцентрового исследования эффективности и переносимости Фосамакс® 70 мг 1 раз в неделю при постменопаузальном остеопорозе // Остеопороз и остеопатии. 2005. № 3. С. 34–38.
41. Торонцова Н.В., Никитинская О.А., Демин Н.В. и др. Результаты изучения эффективности еженедельного приема алендроната (Фосамакс®) у больных с первичным остеопорозом // Остеопороз и остеопатии. 2006. № 1. С. 23–25.
42. Доставка вещества к месту абсорбции согласно свойствам оболочки // Инструкция по применению препарата Фороза®. Рег. номер ЛСР-007906/08 // www.fmcbiopolymer.com/Portals/Pharm/Content/Docs/lustreclearmsds.pdf

Perspectives of Using Alendronate for Treatment of Post-Menopause Osteoporosis

I.A. Skripnikova

State Research Center of Preventive Medicine

Contact person: Irina Anatolyevna Skripnikova, ISkripnikova@gnicpm.ru

Bisphosphonates are considered as the first line drugs for treatment of osteoporosis (OP) and prevention of fractures. However, patients still display low compliance to treatment with such drugs. High cost of brand anti-osteoporotic drugs is among lead reasons in Russia for discontinuing therapy. Due to availability and optimal efficacy/cost ratio for alendronate its generic forms has become widely prescribed during OP. However, quality of the drugs varies and demands through evaluation. Primarily, it must be found out do they correspond to the brand drug. Here, an opportunity and rationale of using generic alendronate, particularly Forosa®, in patients with OP are discussed.

Key words: osteoporosis, osteoporotic fractures, bisphosphonates, generic alendronate