



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

# Эффективность и безопасность ибандроната: доказательная база

Е.В. Бирюкова

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Бирюкова, lena@obsudim.ru

*Остеопороз является хроническим заболеванием, связанным с развитием патологических переломов, предотвращение которых – важная задача современной медицины. В статье обсуждаются патофизиологически обоснованные подходы к лечению остеопороза, включая применение лекарственных средств, действие которых направлено на ингибирование костной резорбции. Подчеркивается важность приверженности пациентов терапии для повышения эффективности лечения.*

*Представлены результаты основных международных клинических исследований ибандроната (BONE, MOBILE и др.), которые продемонстрировали эффективность и безопасность пролонгированной лекарственной формы препарата для ежемесячного применения.*

**Ключевые слова:** остеопороз, остеопоротические переломы, минеральная плотность кости, антиостеопоротическая терапия, приверженность лечению, ибандронат

**О**стеопороз (ОП) – хроническое прогрессирующее заболевание скелета, которое остается актуальной медико-социальной и экономической проблемой здравоохранения во всем мире, что обусловлено его широкой распространенностью, которая увеличивается с возрастом, поздней диагностикой и отрицательным влиянием на качество и продолжительность жизни [1–4].

В будущем данная проблема приобретет еще более глобальный характер, поскольку наблюдается тенденция старения населения. Так, согласно официальному демографическому прогнозу в 2030 г. количество лиц в возрасте 65 лет и старше увеличится до 18% [5]. При ОП снижается прочность кости, что приводит к переломам при минимальных травмах [1, 6–8]. Чаще всего ОП страдают женщины, поскольку у них исходно

меньшая костная масса, прочность позвонков из-за их меньшего размера, большая средняя продолжительность жизни и соответственно потеря костной массы на протяжении жизни (вследствие менопаузы) [9–11].

Среди всех форм заболевания преобладает первичный ОП. С учетом клинических особенностей, гормональных изменений и связи заболевания с возрастом и менопаузой предложено различать несколько типов первичного ОП (постменопаузальный, сенильный, ювенильный и идиопатический).

Первичный ОП – самостоятельное заболевание, которое развивается в любом возрасте, однако наиболее часто у женщин старше 50 лет в постменопаузальном периоде [1, 3, 10].

В течение первых пяти лет после наступления менопаузы потеря костной массы у женщины может составить до одной трети общей массы костей, утраченной за всю жизнь, что повышает риск переломов в результате даже минимальных нагрузок [10, 12].

При продолжительном дисбалансе трабекулы истончаются, утрачивают свою пластинчатую



структуру и становятся цилиндрическими, возрастают биомеханическая нагрузка и напряжение. Это приводит к перфорации и разрушению трабекул. Снижается минеральная плотность кости (МПК), ухудшается качество костной ткани [1, 4, 11].

На долю вторичных форм в общей структуре ОП приходится 15–20% случаев. Как правило, это проявление других заболеваний или следствие приема препаратов, отрицательно воздействующих на костную ткань [1, 13]. Потенциальный риск переломов при вторичных ОП сопоставим с таковым при первичном ОП [14]. Поздняя диагностика и несвоевременное начало терапии остеопороза отмечаются у 75% женщин и 90% мужчин [4]. По данным Национального комитета качества здравоохранения США, более 90% взрослых с сердечно-сосудистыми заболеваниями получают бета-блокаторы и только 19% взрослых с частыми переломами получают терапию по поводу остеопороза [8].

Поскольку ОП долгое время протекает бессимптомно, его называют безмолвной эпидемией. Первым проявлением, как правило, являются остеопоротические переломы без видимой причины или при минимальной физической нагрузке. Вне зависимости от показателей МПК наличие низкоэнергетического перелома позволяет поставить диагноз «тяжелый остеопороз» [3, 9].

Переломы могут быть причиной болевого синдрома, в частности боли в спине, усиливающейся после физической нагрузки, при длительном пребывании в одном положении. По поводу боли пациенты либо вообще не обращаются к врачу, либо в течение длительного времени неэффективно лечатся по поводу остеохондроза, радикулита и других заболеваний опорно-двигательной системы [4]. Характерным симптомом ОП считается постепенное снижение линейного роста и нарушение осанки. Переломы, которые происходят спонтанно или связаны с паде-

нием с высоты роста (на пол), являются поздними проявлениями ОП. На переломы тел позвонков, возникающие, как правило, раньше остеопоротических переломов любой другой локализации, приходится около половины всех переломов [1, 6, 9]. Переломы дистального отдела лучевой кости, тел позвонков чаще наблюдаются при постменопаузальном ОП и некоторых формах вторичного ОП [3, 10]. Остеопороз является основной причиной перелома шейки бедра у женщин старше 65 лет [7, 12].

К сожалению, не всегда низкоэнергетическим переломам придают должное значение. Известно, что после первого перелома запускается «каскад» переломов, при этом риск повторного остеопоротического перелома позвонка повышается в четыре раза, перелома бедра – в два раза [3, 9, 12].

### Механизм действия бисфосфонатов

В настоящее время терапия ОП предполагает использование немедикаментозных и медикаментозных методов. К первым относят прежде всего отказ от курения, сокращение потребления алкоголя, увеличение физической активности в зависимости от состояния [3].

Целью фармакотерапии является повышение МПК и снижение рисков переломов.

Для лечения ОП в настоящее время используется несколько групп препаратов разной направленности и с разным механизмом действия. В зависимости от влияния на костное ремоделирование выделяют антирезорбтивные и анаболические средства. Антирезорбтивные препараты уменьшают активность процессов ремоделирования и увеличивают минерализацию костной ткани [2, 15, 16]. Сегодня трудно представить антиостеопоротическую терапию без бисфосфонатов (БФ), которые успешно применяются уже в течение многих лет [15–17]. БФ продемонстрировали эффективность при постменопаузальном, сениль-

Не всегда низкоэнергетическим переломам придают должное значение. Известно, что после первого перелома запускается «каскад» переломов, при этом риск повторного остеопоротического перелома позвонка повышается в четыре раза, перелома бедра – в два раза

ном, глюкокортикостероидном ОП и ОП у мужчин [10, 13, 16].

Бисфосфонаты – стабильные аналоги природных неорганических фосфатов. Атом кислорода в молекуле пирофосфата заменен на атом углерода (P-C-P) и в боковых цепях имеются два радикала: R1-OH – группа, увеличивающая физико-химическое связывание БФ с гидроксиапатитом, и R2 – определяющая биологическое действие препаратов на костные клетки [15, 18].

Селективное действие БФ на костную ткань прежде всего связано с высоким сродством с кристаллами гидроксиапатита кости, что позволяет им откладываться в местах образования новой кости. БФ сохраняются в местах костеобразования до тех пор, пока не произойдет замена старой кости на новую [16, 19, 20].

Основной мишенью БФ являются остеокласты [21, 22]. Проникая в костную ткань и создавая высокую концентрацию в лакунах резорбции, БФ концентрируются вокруг остеокластов. В пределах этих клеток они вызывают многочисленные изменения, в частности потерю щеточной каймы, разрушение цитоскелета, неспособность к передвижению, уменьшение хемотаксиса к местам резорбции и индукцию апоптоза [15, 21]. Деятельность остеокластов замедляется, как следствие, снижается скорость костного ремоделирования с угнетением фазы резорбции [20, 22].



Таблица. Характеристика факторов, обуславливающих низкую приверженность медицинским программам

Фактор	Характеристика
Демографический	Возраст, пол, уровень образования, социально-экономический статус, социальная занятость, этническая принадлежность
Назначаемые препараты	Количество, режим приема, длительность терапии, стоимость лечения, побочные эффекты
Характер заболевания	Отсутствие или наличие симптомов, стабильность клинических симптомов
Индивидуальные особенности пациента	Понимание болезни и ее последствий, принятие угрозы здоровью, понимание выгоды терапии, в том числе экономической, мотивация пациента и семьи, участие пациента в решении возникающих проблем
Взаимоотношения в системе «пациент – врач»	Удовлетворенность врачом, доступность помощи, качество и эффективность диалога, время и кратность визитов, отношение врача к пациенту и его болезни, адекватность предоставляемой пациенту информации

Однако антирезорбтивная активность разных БФ существенно различается в связи с особенностями химической структуры молекулы. Наиболее выражена она у азотсодержащих БФ (аминобисфосфонаты), которые блокируют синтез фarnезилдифосфатсинтазы [23, 24]. В результате снижается образование мевалоната – вещества, необходимого для поддержания нормальной цитоархитектоники и жизнедеятельности остеокластов [25].

Азотсодержащие БФ считаются более сильными ингибиторами активности остеокластов и остеолизиса, чем безазотные соединения [3, 16].

Структурные различия в азотсодержащей цепочке БФ также влияют на ингибирование костной резорбции. Присутствие в боковой цепи атома азота объясняет их способность ингибировать модификацию белков в остеокластах, что ведет к апоптозу зрелых клеток. Подтверждением служит появление специфических изменений в клетке и структуре ядра [19, 20, 26]. При этом клетки-предшественники остеокластов теряют способность к дифференцировке и созреванию, что также способствует уменьшению популяции остеокластов. Необходимо отметить, что некоторые детали механизма действия БФ продолжают изучаться.

Остеобласты являются потенциальной мишенью БФ. Данные

исследований *in vitro* свидетельствуют, что под воздействием БФ остеобласты снижают секрецию остеокласт-стимулирующего фактора [15, 20].

Другие эффекты БФ носят анаболический характер. Препараты способны увеличивать выживаемость остеобластов и остеоцитов за счет блокады их апоптоза, повышать синтез остеобластами коллагена типа I, что приводит к изменению микроархитектоники (в частности, утолщению трабекул кости) и увеличению минерального компонента кости. В результате предупреждается потеря костной массы и снижается риск остеопоротических переломов [19, 27].

### Эффективность и приверженность терапии

При лечении любого хронического заболевания, включая ОП, существует значимая проблема – тщательность соблюдения рекомендаций по приему препаратов, что в свою очередь влияет на эффективность проводимой терапии. Установлено, что риск остеопоротических переломов возрастает на 40% у больных, принимавших менее половины рекомендованной курсовой дозы, по сравнению с теми, у кого приверженность терапии составляла 90% [28].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения приверженность тера-

пии – это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диеты и/или изменение образа жизни. В таблице представлены факторы, которые могут оказать влияние на выполнение пациентами рекомендаций врача.

Один из эффективных способов повышения приверженности пациентов антиостеопоротической терапии – упрощение схемы фармакотерапии, простой режим [29, 30]. Следовательно, снижение кратности приема препарата при сохранении терапевтического эффекта представляет собой одну из действенных стратегий, поскольку ограничивает возможность отклонений от рекомендованного режима приема.

### Клинические возможности первого бисфосфоната для ежемесячного применения

Широкие перспективы имеют БФ нового поколения. Их преимущества заключаются не только в большей антирезорбтивной активности, но и в возможности прерывистых режимов терапии [16].

Азотсодержащий БФ третьего поколения ибандронат (Бонвива) является одним из современных и высокоэффективных антиостеопоротических средств [23, 31–33]. Данный препарат обладает пролонгированным действием, поэтому его применяют не ежедневно, не еженедельно, а один раз



в месяц по 150 мг [34, 35]. Кроме того, в России зарегистрирована еще одна лекарственная форма для внутривенной инфузии в дозе 3 мг, режим применения – один раз в три месяца.

На этапе доклинических исследований показано, что относительная активность ибандроната выше в два, десять и 50 раз активности ризедроната, алендроната и памидроната соответственно [36].

Ибандронат – это первый БФ, длительное лечение которым в прерывистом режиме оказалось эффективным [31, 37, 38].

Эффективность Бонвивы подтверждена данными крупных клинических исследований, в которых изучалось влияние терапии на МПК и качество кости, риск развития новых переломов, безопасность терапии и др., с участием более 13 тыс. пациентов из разных стран [23, 32, 33, 35, 38–42]. Доказано, что Бонвива положительно воздействует на МПК не только позвоночника, но и шейки бедра, предотвращая развитие неблагоприятных для жизненного прогноза остеопоротических переломов (рис. 1). Кроме того, отмечены безопасность и хорошая переносимость ибандроната [23].

Большой интерес представляют результаты исследования MOBILE. Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, которое включало 1609 женщин (возраст 55–80 лет) с продолжительностью постменопаузы пять лет и более, имевших ОП в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий МПК от -2,5 до -5,0 SD) [38]. Согласно дизайну исследования пациентам назначались Бонвива или плацебо. При этом существовало несколько вариантов режима их приема: 2,5 мг Бонвивы в сутки внутрь и плацебо один раз в месяц; 100 мг Бонвивы внутрь один раз в месяц и ежедневный прием плацебо; 100 мг Бонвивы внутрь один раз в месяц по 50 мг в сутки два дня подряд (50 мг/50 мг) и ежедневный прием плацебо;

150 мг Бонвивы внутрь один раз в месяц и ежедневный прием плацебо. Все участники исследования ежедневно принимали также препараты кальция (500 мг) и витамина D (400 МЕ).

Первичной конечной точкой при оценке эффективности ибандроната было изменение показателей МПК поясничных позвонков через год лечения по сравнению с исходным уровнем. Дополнительно изучалось изменение МПК поясничных позвонков через два года терапии, в проксимальном отделе бедра через один и два года, изменение уровня маркеров костного обмена (С-концевого пептида проколлагена I типа (СТХ)) через один и два года.

Через год отмечено достоверное повышение на 4,3% МПК поясничного отдела позвоночника относительно исходных показателей при приеме 50 мг/50 мг Бонвивы, на 4,1% – при приеме 100 мг, на 4,9% – при ежемесячном приеме 150 мг и на 3,9% – при ежедневном приеме 2,5 мг Бонвивы [38]. Прирост МПК поясничных позвонков через два года исследования составил 5,3, 5,6 и 6,6% при приеме 50 мг/50 мг, 100 мг и 150 мг Бонвивы соответственно и 5,0% при ежедневном приеме препарата (рис. 2). Подобные результаты получены и для МПК бедра. Достоверное увеличение МПК общего показателя бедра, шейки бедра и области большого вертела отмечалось во всех группах лечения через год терапии и сохранялось в течение второго года лечения.

Прием 150 мг Бонвивы один раз в месяц по сравнению с ежедневным приемом сопровождался самым большим и прогрессивным увеличением показателей МПК во всех точках обследования проксимальных отделов бедренной кости ( $p < 0,05$  через два года) (рис. 3).

Изучение уровня маркеров костного обмена показало снижение их уровня уже через три месяца лечения, которое продолжалось в течение всего периода наблюдения. В частности, через два

года в группах лечения концентрация СТХ в крови уменьшилась на 56,1–61,5%. Наибольшее снижение показателя наблюдалось в группе, получавшей 150 мг ибандроната. Исследование также показало хороший профиль безопасности терапии Бонвивой один раз в месяц.

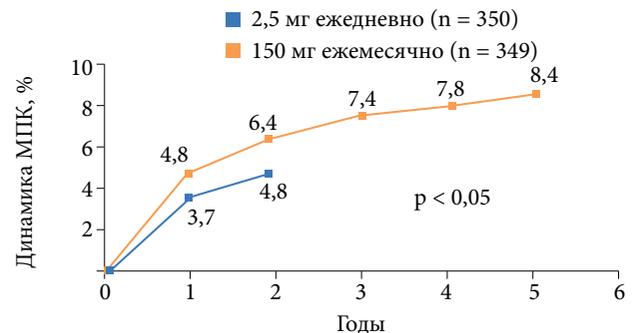


Рис. 1. Изменение МПК позвоночника на фоне длительного применения Бонвивы

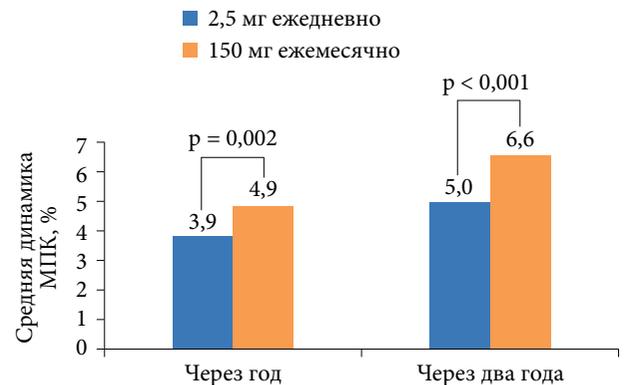
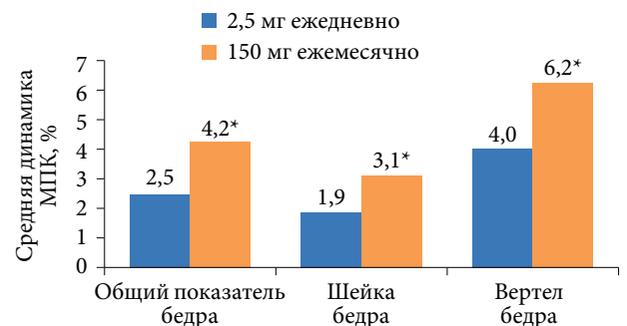


Рис. 2. Достоверное повышение МПК в поясничных позвонках на фоне приема Бонвивы один раз в месяц



\* Выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с режимом ежедневного введения 2,5 мг.

Рис. 3. Исследование MOBILE: повышение МПК в проксимальном отделе бедра через два года приема Бонвивы

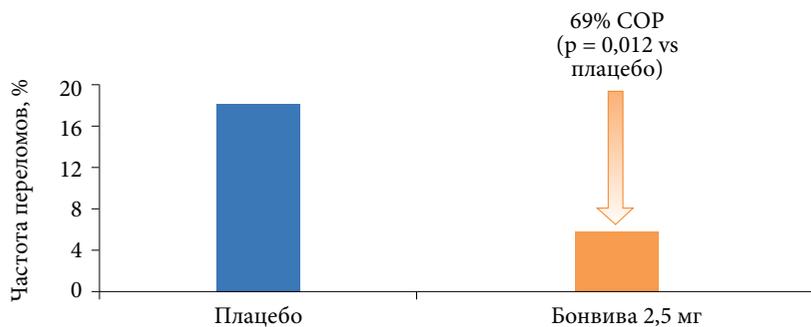


Рис. 4. Достоверное снижение риска внепозвоночных переломов на фоне применения Бонвивы у пациенток группы повышенного риска

Следует подчеркнуть, что Бонвива стала первым препаратом для однократного ежемесячного применения при ОП. Результаты исследования MOBILE продемонстрировали, что применение Бонвивы в дозе 150 мг один раз в месяц обеспечивает не только высокую терапевтическую эффективность (восстановление костного метаболизма до пременопаузальных значений), уменьшение риска патологических переломов, но и точное соблюдение назначений врача в долгосрочной перспективе. Положительный эффект отмечался уже через год применения ибандроната. В частности, у 9 из 10 пациенток, получавших препарат, зафиксирован прирост МПК либо в поясничных позвонках, либо в поясничных позвонках и бедре [38]. Результаты продленной фазы исследования свидетельствуют о целесообразности применения Бонвивы не менее пяти лет (рис. 1) [35, 41, 42].

В исследовании BONE подтверждена эффективность ибандроната по предупреждению позвоночных и внепозвоночных переломов в течение трех лет наблюдения [33]. При этом терапия Бонвивой способствовала снижению риска развития позвоночных переломов на 62% по сравнению с другими БФ. Эффективность аналогичного курса алендроната в отношении данного показателя составила около 50%.

Другое важное доказательство эффективности ибандроната получено при ретроспективном анализе результатов исследования BONE,

включавшем 375 пациенток с высоким риском внепозвоночных переломов (исходный Т-критерий МПК шейки бедра  $< -3,0$  СО). Установлено, что препарат достоверно снижает риск указанных переломов на 69% (рис. 4) [31].

Качество костной ткани является важной характеристикой, определяющей прочность кости. В этой связи представляет интерес последующий гистологический и гистоморфометрический анализ костных биоптатов в подгруппе пациенток исследования BONE, участвовавших в программе по оценке влияния интермиттирующего и ежедневного приема ибандроната на качество и микроархитектонику костной ткани [33]. Обследовано 110 женщин, рандомизированных для проведения биопсии крыла подвздошной кости (на 22-м и 34-м месяцах терапии). Результаты биопсии показали, что оба режима перорального приема Бонвивы способствуют формированию новой кости без признаков нарушения минерализации костного матрикса, причем улучшение микроархитектоники кости было явным.

Показательными стали результаты многоцентрового исследования VALTO, в котором сравнивались разные режимы терапии, анализировались предпочтения пациентов и удобство применения антиостеопоротических средств. 66,1% пациенток с постменопаузальным ОП предпочли ежемесячный прием 150 мг ибандроната еженедельному приему 70 мг алендроната [39].

О практических преимуществах применения ибандроната свидетельствует и опрос участников исследования VALTO. Они отмечали, что ежемесячное применение препарата более удобно: такой режим терапии легче соблюдать в течение длительного времени, он более приемлем для привычного образа жизни. Это обеспечивает большую приверженность терапии, а значит – лучшие исходы ОП.

Интересны результаты ретроспективного когортного исследования VIBE, одной из целей которого было определить риск развития переломов у приверженных лечению пероральными БФ пациентов, получавших либо ибандронат (150 мг/мес) или любой другой БФ (алендронат в дозах 35 и 70 мг/нед, ризедронат в дозе 35 мг/нед) [40]. В первичный анализ включено 64 182 пациентки, которые принимали более 90 дней ибандронат ( $n = 7345$ ), БФ еженедельно ( $n = 56 837$ ). Средняя длительность терапии составила семь месяцев. Риски внепозвоночных переломов, переломов бедра и всех клинических переломов оказались сопоставимыми в обеих группах. В частности, частота переломов в группе, получавшей БФ еженедельно, составила 1,5%, в группе, получавшей ибандронат, – 1,4%, то есть была минимальной. Показательно, что количество позвоночных переломов при приеме ибандроната оказалось вдвое меньше (0,11 против 0,24% соответственно,  $p < 0,006$ ). После поправки на возраст, предшествующие переломы, показатели МПК и предшествующую лекарственную терапию результаты анализа не изменились: риск позвоночных переломов на фоне применения ибандроната был достоверно меньше, чем на фоне приема других пероральных БФ (скорректированный относительный риск 0,36,  $p = 0,006$ ).

В недавно опубликованном сравнительном исследовании оценивали эффективность применения разных БФ в течение двух

# БОНВИВА — мощная защита от постменопаузального остеопороза



- Доказанная защита от переломов костей<sup>1-3</sup>
- Единственный бисфосфонат, демонстрирующий неизменно высокую эффективность из года в год<sup>1-3</sup>
- Благоприятный профиль переносимости и особый комфорт приема<sup>1-3</sup>
- Единственный бисфосфонат, предоставляющий возможность выбора режима терапии: 1 таблетка в месяц или короткая внутривенная инъекция 1 раз в 3 месяца<sup>4</sup>



Программа  
ОСТЕОПОРОЗУ—НЕТ!

[www.osteoporozu.net](http://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-

ликом, 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 трилоподообразный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. При внутривенном введении возможно кратковременное снижение 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. Пациентом

следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D. У пациентов, принимавших бисфосфонаты, имели место случаи остеонекроза челюсти. На фоне длительного приема бисфосфонатов отмечены атипичные подвздошные и диафизарные переломы бедра. При применении таблетированной формы, следует проявлять осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива®. Коррекцию дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется. При применении раствора для в/в введения Бонвива® несовместима 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. Итоговые анализы и шприцы 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). Детский 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 отпуска 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. Chestnut 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, инструкции по применению (таблетированная и инъекционная формы).



ЗАО «Рош-Москва»  
 Официальный дистрибьютор  
 «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
 Россия, 107031, Москва, Трубная площадь, дом 2  
 Бизнес-Центр «Неглинная Плаза»  
 Тел.: +7 (495) 229-29-99  
 Факс: +7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)





лет [43]. Пациенток с постменопаузальным ОП (n = 172) рандомизировали на три группы: ибандроната (150 мг/мес), алендроната (70 мг/нед), ризедроната (35 мг/нед). Все участницы получали ежедневно препараты кальция (1200 мг) и витамина D (800 МЕ). Больше увеличение МПК поясничных позвонков достигнуто в группах, получавших ибандронат и алендронат. В целом результаты всех клинических исследований продемонстрировали, что относительно большая доза, которая была необходима для приема ибандроната в режиме один раз в месяц, не оказывала существенного влияния на его переносимость. Перо-

ральную лекарственную форму Бонвивы отличает низкий риск побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта [18, 23, 32, 33, 35, 37, 44].

### Особенности применения

Бонвиву следует принимать в дозе 150 мг (одна таблетка) один раз в месяц натощак, за 60 минут до приема пищи, жидкостей (кроме воды) или других медикаментозных средств, чтобы обеспечить максимальное всасывание. Изменять дозу препарата у лиц пожилого возраста не требуется. Нет необходимости в коррекции дозы при слабом и умеренно выраженном нарушении функции почек (скорость клубочковой

фильтрации > 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), нарушении функции печени.

Важно помнить, что одним из условий эффективного лечения ОП ибандронатом, как и любым другим БФ, при наличии гипокальциемии является обязательная коррекция этого сдвига до начала терапии. Дополнительно пациентам следует рекомендовать прием препаратов кальция и витамина D.

### Заключение

Бонвива – высокоэффективное средство для лечения ОП, которое может приниматься один раз в месяц. Такой режим применения обуславливает повышение приверженности терапии и, как следствие, ее эффективности. ☼

### Литература

1. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: Медицинское информационное агентство, 2002.
2. Davidson M.R. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment // J. Midwifery Womens Health. 2003. Vol. 48. № 1. P. 39–52.
3. International Osteoporosis Foundation. Facts and statistics. 2015 // www.iofbonehealth.org/facts-statistics#category-21.
4. Nguyen T.V., Center J.R., Eisman J.A. Osteoporosis: underdiagnosed and undertreated // Med. J. Aust. 2004. Vol. 180. № 5. P. 18–22.
5. www.gks.ru/free\_doc/new\_site/population/demo/progn3a.xls.
6. Burge R., Dawson-Hughes B., Solomon D.H. et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025 // J. Bone Miner. Res. 2007. Vol. 22. № 3. P. 465–475.
7. Magaziner J., Lydick E., Hawkes W. et al. Excess mortality attributable to hip fracture in white women aged 70 years and older // Am. J. Public. Health. 1997. Vol. 87. № 10. P. 1630–1636.
8. United States Surgeon General (2006) Surgeon General's Report on Osteoporosis and Bone Health for the American Society of Bone and Mineral Research, Part Two, Chapter 4 (The Frequency of Bone Disease).
9. Dempster D.W. Osteoporosis and the burden of osteoporosis-related fractures // Am. J. Manage Care. 2011. Vol. 17. Suppl. 6. P. S164–S169.
10. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. Med. J. 1998. Vol. 338. № 11. P. 736–746.
11. Eastell R. Osteoporosis // Medicine. 2013. Vol. 41. № 10. P. 586–591.
12. Cauley J.A., Thompson D.E., Ensrud K.C. et al. Risk of mortality following clinical fractures // Osteoporos. Int. 2000. Vol. 11. № 7. P. 556–561.
13. Bouvard B., Audran M., Legrand E., Chappard D. Ultrastructural characteristics of glucocorticoid-induced osteoporosis // Osteoporos. Int. 2009. Vol. 20. № 6. P. 1089–1092.
14. Painter S.E., Kleerekoper M., Camacho P.M. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence // Endocr. Pract. 2006. Vol. 12. № 4. P. 436–445.
15. Cremers S., Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates // Bone. 2011. Vol. 49. № 1. P. 42–49.
16. McClung M., Harris S.T., Paul D. et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday // Am. J. Med. 2013. Vol. 126. № 1. P. 13–20.
17. Russell R.G. Bisphosphonates: the first 40 years // Bone. 2011. Vol. 49. № 1. P. 2–19.
18. Gatti D., Adami S., Viapiana O., Rossini M. The use of bisphosphonates in women: when to use and when to stop // Expert Opin. Pharmacother. 2015. Vol. 16. № 16. P. 2409–2421.
19. Mashiba T., Turner C.H., Hirano T. et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles // Bone. 2001. Vol. 28. № 5. P. 524–531.
20. Rogers M.J. New insights into molecular mechanisms of action of bisphosphonates // Curr. Pharm. Des. 2003. Vol. 9. № 32. P. 2643–2658.
21. Hughes D.E., Wright K.R., Uy H.L. et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo // J. Bone Miner. Res. 1995. Vol. 10. № 10. P. 1478–1487.
22. Li B., Ling Chau J.F., Wang X., Leong W.F. Bisphosphonates, specific inhibitors of osteoclast function and a class of drugs for osteoporosis therapy // J. Cell. Biochem. 2011. Vol. 112. № 5. P. 1229–1242.
23. Rossini M., Orsolini G., Adami S. et al. Osteoporosis treatment: why ibandronic acid? // Expert Opin. Pharmacother. 2013. Vol. 14. № 10. P. 1371–1381.
24. Whitaker M., Guo J., Kehoe T., Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis – where do we go from here? // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 22. P. 2048–2051.



25. Amin D., Cornell S.A., Gustafson S.K. et al. Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis // J. Lipid. Res. 1992. Vol. 33. № 11. P. 1657–1663.
26. Monier-Faugere M.C., Geng Z., Paschalis E.P. et al. Intermittent and continuous administration of the bisphosphonate ibandronate in ovariectomized beagle dogs: effects on bone morphometry and mineral properties // J. Bone Miner. Res. 1999. Vol. 14. № 10. P. 1768–1778.
27. 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.
28. Lekkerkerker F., Kanis J.A., Alsayed N. et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study // Osteoporos. Int. 2007. Vol. 18. № 10. P. 1311–1317.
29. 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.
30. Patrick A.R., Brookhart M.A., Losina E. et al. The complex relation between bisphosphonate adherence and fracture reduction // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. № 7. P. 3251–3259.
31. 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.
32. Pyon E.Y. Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen // Clin. Ther. 2006. Vol. 28. № 4. P. 475–490.
33. Recker R., Weinstein R., Chesnut C.H. et al. Long-term treatment with oral daily and intermittent ibandronate produces newly formed bone of normal quality in patients with postmenopausal osteoporosis // Osteoporos. Int. 2003. Vol. 14. Suppl. 7. P. S73.
34. Papapoulos S.E. Ibandronate: a potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis // Int. J. Clin. Pract. 2003. Vol. 57. № 5. P. 417–422.
35. Stakkestad J.A., Lakatos P., Lorenc R. et al. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension // Clin. Rheumatol. 2008. Vol. 27. № 8. P. 955–960.
36. World Health Organization. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis, 1998.
37. Hodsman B., Hanley D.A., Josse R. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Harris S.T., Reginster J.Y., Harley C. et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of IBandronate Efficacy (eVIBE) database fracture study // Bone. 2009. Vol. 44. № 5. P. 758–765.
41. Miller P.D., Recker R.R., Reginster J.-Y. et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 6. P. 1747–1756.
42. Miller P.D., Recker R.R., Harris S. et al. Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies // Osteoporos. Int. 2014. Vol. 25. № 1. P. 349–357.
43. Paggiosi M.A., Peel N., McCloskey E. et al. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study // Osteoporos. Int. 2014. Vol. 25. № 12. P. 2729–2741.
44. Pasalic K.S., ESTHER Study Group. Efficacy and safety of once-monthly ibandronate treatment in patients with low bone mineral density-ESTHER Study: 24 months of follow-up // Srp. Arh. Celok. Lek. 2012. Vol. 140. № 11–12. P. 722–727.

## Efficacy and Safety of Ibandronate: Body of Evidence

Ye.V. Biryukova

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

Contact person: Yelena Valeryevna Biryukova, lena@obsudim.ru

*Osteoporosis is a chronic disease related to development of pathological fractures, prevention of which represents an important task for modern medicine. Pathophysiologically-evidenced approaches to treatment of osteoporosis including medications aimed at inhibiting bone resorption are discussed in the paper. It is emphasized that in order to increase therapeutic efficacy patients should display compliance for treatment. There are presented results from the major international studies (BONE, MOBILE etc.) demonstrating efficacy and safety of using extended-release once-monthly ibandronate.*

**Key words:** osteoporosis, osteoporotic fractures, bone mineral density, antiosteoporotic therapy, treatment compliance, ibandronate

Эндокринология