

НОВЫЙ БИСФОСФОНАТ БОНВИВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Н.В. ТОРОПЦОВА, О.А. НИКИТИНСКАЯ, Л.И. БЕНЕВОЛЕНСКАЯ

ГУ Институт ревматологии РАМН (директор — член-корр. РАМН Е.Л. Насонов)



Основной задачей лечения остеопороза (ОП) является нормализация процесса костного ремоделирования за счет подавления костной резорбции и стимуляции сниженного костеобразования, что приводит к увеличению минеральной плотности кости (МПК) или ее стабилизации, улучшению качества кости и снижению частоты переломов [3].

В течение последнего десятилетия бисфосфонаты (БФ) заняли ведущее место в лечении и профилактике остеопороза. Антирезорбтивные средства этой группы снижают костные потери в постменопаузальный период путем подавления активности остеокластов и замедления костной резорбции, что приводит к увеличению костной массы [1, 2, 15]. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что бисфосфонаты-алендронат, ризедронат и этидронат обладают достаточно высокой эффективностью: повышают МПК в позвоночнике и бедренных костях, предотвращают новые переломы. Помимо этого, они единственные антирезорбтивные препараты, которые при метаанализе результатов исследований достоверно снижают риск внепозвоночных переломов [12].

БФ относятся к дифосфоновым кислотам и являются синтетическими аналогами пирофосфатов, но отличаются от них заменой центрального атома кислорода на углерод: Р-С-Р вместо Р-О-Р. Кроме того, в структуре БФ имеются два радикала (боковые цепи): R1 — OH — группа, увеличивающая физико-химическое связывание БФ с гидроксиапатитом, и R2 — определяющая биологическое действие БФ на клетки. БФ подавляют остеокластактивируемую костную резорбцию, приводя к увеличению костной массы. Азотсодержащие БФ (например, алендронат, ризедронат, ибандронат) инактивируют остеокласты и ингибируют мевалонатный путь белков, синтез фарнезилдифосфата, приводя к снижению активности остеокластов и уменьшению костной резорбции [2, 15].

Ибандронат (Бонвива) — новый лекарственный препарат класса БФ, который в настоящее время начинают использовать для лечения постменопаузального ОП. Он относится к азотсодержащим в R2 боковой цепи БФ, его антирезорбтивная активность в 10 раз выше, чем у алендроната. Ибандронат (ибандроновая кислота или 3-(N-метил-N-пентил) амино-1-гидроксипропан-1,1-дифосфоновая кислота) имеет молекулярную формулу $C_9H_{22}NO_7P_2$ и включен в список фармацевтических препаратов как моноазотная соль. Соединение имеет оптимальную структуру: гидроксильную группу (ОН) в R1 положении, приводящую к высокому сродству с костной тканью, и нитрогенную группу $[CH_2CH_2N(CH_3)(C_3H_7)]$ в R2 цепи, отвечающую за высокую антирезорбтивную активность [15, 19]. Бонвива ингибирует остеокластопосредованную костную резорбцию без прямого влияния на костеобразование [4].

Ибандронат, принятый перорально, достаточно быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (t_{max}) 1 час (0,5—2 часа) при приеме натощак. Однако абсолютная абсорбция перорального ибандроната низкая (0,6%) и уменьшается почти на 90% при приеме пищи или жидкости, кроме простой воды, в первый час после приема препарата. Биодоступность препарата не снижается, если прием пищи был не менее чем через 1 час после приема препарата [4].

После всасывания Бонвива быстро распределяется и покидает кровоток, что сопровождается снижением концентрации препарата в плазме до 10% C_{max} в течение 3—8 часов после приема. Доклинические исследования показали, что 40—50% дозы Бонвивы, находящейся в циркуляции, связывается с костной тканью и накапливается в ней, что соответствует концепции о высоком сродстве препарата с минералами кости [8]. После связывания с костными минералами высвобождение препарата осуществляется чрез-

вычайно медленно. Следовательно, частый (ежедневный) прием препарата приводит к накоплению Бонвивы в костях [8]. Менее 2% назначенной дозы препарата накапливается в мягких тканях, таких как печень и селезенка. Как и другие бисфосфонаты, Бонвива не метаболизируется. Биотрансформации препарата в печени не происходит, и он в неизменном виде экскретируется с мочой. Как и при приеме других бисфосфонатов, клиренс ибандроната зависит от функции почек. Между состоянием функции почек (оцениваемой по клиренсу креатинина) и почечным клиренсом Бонвивы существует прямая взаимосвязь [4]. В связи с этим клиренс Бонвивы у пациенток с нарушением функций почек будет ниже, чем у лиц с неизменной функцией почек.

Почечная экскреция Бонвивы не зависит от анионных и катионных транспортных систем почек, поэтому вероятность взаимодействия ибандроната с другими препаратами, экскретируемыми этими транспортными системами, крайне низка. Клинически достоверных фармакокинетических взаимодействий Бонвивы с наиболее часто принимаемыми лекарственными средствами не было отмечено.

Несмотря на возможность взаимодействия с пищей в ЖКТ, Бонвива, принятая перорально в соответствии с инструкцией по применению, лишь в незначительной степени взаимодействует с другими лекарственными препаратами, в том числе с принимаемыми одновременно.

По данным фармакокинетических исследований, конечный период полувыведения Бонвивы из плазмы составляет 10—60 часов, а по некоторым данным он может достигать до 72 часов. Таким образом, прием препарата один раз в месяц позволяет достичь полной элиминации Бонвивы из плазмы. Однако часть Бонвивы, связавшаяся с костной тканью, не элиминируется до тех пор, пока в этом участке не завершится процесс костного ремоделирования. По данным исследований на животных, период полувыведения Бонвивы из костей составляет примерно 1 год [8]. В связи с длительным периодом полувыведения из костей при повторных приемах Бонвива накапливается и остается в костной ткани в течение нескольких лет [7].

Благодаря высокой способности связываться с костной тканью и благоприятному профилю переносимости Бонвива может назначаться реже одного раза в неделю [1]. Таким образом, для лечения пациенток с постменопаузальным остеопорозом был разработан препарат Бонвива в лекарственной форме, позволяющей достигать эффективности, сопоставимой с таковой у других бисфосфонатов.

Было проведено всестороннее доклиническое изучение препарата. В качестве моделей постменопаузального остеопороза применялись овариэктомированные крысы, овариогистерэктомированные гонимые собаки и овариэктомированные обезьяны; изучение нормального костного метаболизма осуществлялось с использованием интактных растущих и взрослых крыс; исследования по консолидации кости — на собаках с экспериментальными переломами [5, 6, 7, 14, 16, 18, 21, 27]. В этих работах было показано, что ибандронат снижал костный обмен, сохранял или увеличивал костную массу и прочность кости без отрицательного влияния на качество кости, даже в дозах, значительно превышавших (в 2—5000 раз) терапевтическую дозу у человека, при этом терапевтическая эффективность препарата определялась кумулятивной дозой за определенный период, а не частотой его введения [9].

Некоторые азотсодержащие пероральные бисфосфонаты, в том числе памидронат и алендронат, ассоциируются с развитием побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ. Результаты исследований препарата Бонвива, проведенных на крысах и собаках, показали хорошую переносимость его со стороны верхних отделов ЖКТ, при этом

риск возникновения НЯ снижался при более редком приеме препарата.

Клинические исследования по изучению влияния различных доз ибандроната на МПК, уровень биохимических маркеров, риск развития новых переломов и переносимость препарата продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата и у человека.

Ежедневная доза Бонвивы была определена в ходе годичного, плацебо-контролируемого, двойного слепого, рандомизированного исследования II фазы по определению дозы препарата [20]. Было рандомизировано 180 женщин (продолжительность постменопаузы 10 и более лет) с остеопенией (Т-показатель дистальных отделов предплечья $\leq -1,5$ SD), которые в течение 12 месяцев перорально принимали препарат Бонвива (0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2,5 мг, 5 мг) или плацебо. Все пациентки также получали внутрь препараты кальция (1000 мг в сутки).

Результаты исследования показали, что ежедневный пероральный прием Бонвивы в дозах 2,5 мг и 5,0 мг сопровождался достоверным увеличением МПК поясничных позвонков и шейки бедра на 4,6%—5% и 1,3%—3,5% соответственно и снижением показателей маркеров костного метаболизма: С-телопептида на 33% и 35%, а остеокальцина — на 74% и 88% соответственно. При эквивалентной эффективности и сопоставимой безопасности доза 2,5 мг препарата Бонвива была определена в качестве оптимальной для ежедневного приема.

Так как более редкий прием препаратов может способствовать более длительному нахождению пациента на терапии и повышению его приверженности лечению, то было проведено другое исследование II фазы по оценке эффективности и безопасности перорального ежедневного и интермиттирующего режима приема Бонвивы у постменопаузальных женщин [26]. В двухлетнем, двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании принимали участие 240 женщин с остеопорозом (Т-показатель МПК поясничных позвонков $[L_2-L_4] < -2,5$ SD) в возрасте 55—76 лет продолжительностью постменопаузы 5 и более лет. Пациентки в течение 2 лет на фоне ежедневного приема препаратов кальция (500 мг/сут.) и витамина D (400 МЕ/сут.) получали Бонвиву в дозе 2,5 мг ежедневно или 20 мг через день (всего 12 доз) каждые 3 месяца (интервал между приемами составлял более 2 месяцев) или плацебо. Женщины в группах активного лечения получали эквивалентные суммарные дозы Бонвивы (~225 мг при ежедневном приеме и 240 мг при интермиттирующем лечении в течение 3 месяцев).

Через 2 года в группах интермиттирующего и ежедневного приема Бонвивы было выявлено статистически достоверное увеличение исходных значений МПК поясничных позвонков на 5,6% и 5,5% и МПК общего показателя бедра на 3,4% и 3,4% соответственно. Кроме того, было отмечено аналогичное снижение уровня как маркеров костной резорбции, так и костеобразования при обоих режимах лечения. Частота нежелательных явлений была сходна между группами лечения и плацебо. Таким образом, результаты данного исследования показали эквивалентную эффективность с точки зрения увеличения МПК и снижения уровней биохимических маркеров костного метаболизма ежедневного и интермиттирующего режимов лечения. Эти результаты продемонстрировали возможность использования Бонвивы перорально с длительным интервалом между дозами.

Основываясь на результатах исследования II фазы, большее 3-годичное рандомизированное, многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы было проведено с целью оценки эффективности ежедневного и интермиттирующего режима приема Бонвивы на снижение риска переломов (BONE-исследования) [10, 13]. BONE-исследование проводилось в 73 странах Европы и Северной Америки. Было рандомизировано 2946 женщин в возрасте 55—80 лет и с продолжительностью постменопаузы ≥ 5 лет, имевших МПК поясничных позвонков (L_1-L_4) по Т-показателю от $-5,0$ SD до $-2,0$ SD. Основным критерием включения было наличие от 1 до 4 остеопоротических переломов позвонков. Все пациентки были случайно разделены на три группы: принимавшие плацебо, препарат Бонвива 2,5 мг ежедневно или 20 мг через день (всего 12 доз каждые 3

месяца). Кроме того, все участники исследования получали 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D в сутки.

Первичной конечной точкой эффективности лечения были новые переломы позвонков через 3 года исследования. Кроме того, оценка эффективности лечения включала: новые клинические переломы позвонков, среднее снижение роста, клинические остеопоротические внепозвоночные переломы; динамику МПК поясничных позвонков и проксимального отдела бедра, изменения исходных показателей биохимических маркеров костного метаболизма (СТх и NTх мочи и остеокальцин сыворотки крови).

За 3 года наблюдения новые переломы позвонков были диагностированы у 149 пациенток (73 — в группе плацебо, 37 — в группе 2,5 мг ибандроната и 39 — в группе интермиттирующего приема 20 мг). Снижение относительного риска переломов в группах лечения относительно группы плацебо составило 62% ($p=0,0001$) для 2,5 мг ежедневно и 50% ($p=0,0006$) для 20 мг в интермиттирующем режиме. Наряду со снижением суммарного риска новых переломов в исследовании BONE полукваликативный анализ показал, что спустя 1, 2 и 3 года приема ибандроната относительный риск новых переломов умеренного и тяжелого течения снизился на 59% ($p<0,02$). Кроме того, ежедневный и интермиттирующий пероральный прием достоверно снижал риск клинических переломов позвонков на 49% ($p=0,0117$) и 48% ($p=0,0143$) соответственно через 3 года лечения по сравнению с плацебо.

Не было выявлено значимого снижения риска периферических переломов в группах, получавших препарат по сравнению с группой плацебо. Однако анализ, проведенный в субпопуляции лиц с высоким риском перелома у женщин с показателями МПК шейки бедра $<-3,0$ SD показал снижение риска новых периферических переломов на 69% и 37% соответственно в группах 2,5 мг ежедневно и 20 мг прерывистым курсом [22].

Различия в снижении риска переломов между двумя группами лечения не были статистически достоверными, что свидетельствует о том, что интермиттирующий режим терапии обладает сопоставимой эффективностью в плане снижения риска новых переломов позвонков в сравнении с ежедневным приемом Бонвивы. Таким образом, впервые на примере препарата для лечения остеопороза была проспективно доказана эффективность режима прерывистой терапии с интервалом между приемами препарата более двух месяцев для профилактики переломов.

При анализе динамики МПК через 3 года был отмечен рост относительно исходных показателей в поясничном отделе позвоночника на 6,5% в группе ежедневного и на 5,7% в группе интермиттирующего приема Бонвивы по сравнению с 1,3% в группе плацебо ($p<0,0001$ относительно плацебо). В области общего показателя бедра МПК увеличилась на 3,4% и 2,9% соответственно, при этом в группе плацебо имело место снижение МПК на 0,7% ($p<0,0001$ по сравнению с плацебо). Аналогичные результаты получены в области шейки бедра (повышение МПК в группах лечения на 2,8% и 2,4% соответственно и снижение на 0,6% в группе плацебо) и области большого вертела (5,5%, 5,2% и 0,2% соответственно). Увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра в целом было прогрессирующим в течение всего периода исследования.

В группе ежедневного перорального приема в рамках исследования BONE наблюдалось быстрое и достоверное снижение показателей биохимических маркеров костного метаболизма. Снижение исходных уровней к концу исследования составило 65,3% ($p<0,0001$ по сравнению с плацебо) по уровню СТх мочи и 68,3% ($p<0,0001$ по сравнению с плацебо) по уровню остеокальцина сыворотки крови. Сходные результаты были получены и в группе интермиттирующего лечения препаратом Бонвива, в которой также отмечалось быстрое и достоверное снижение маркеров костного метаболизма [13].

Отмечена хорошая переносимость обеих доз препарата, частота нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима в группах лечения с группой плацебо. Особый интерес для всего класса бисфосфонатов представляют НЯ, связанные с поражением верхних отделов ЖКТ. В данном исследовании не было получено различий по частоте данных НЯ между группами, что особенно важно в связи с тем, что

при включении пациентов в исследование не было строгих критериев исключения по наличию заболеваний верхних отделов ЖКТ.

В рамках исследования BONE проводились гистологические и гистоморфометрические анализы на основании данных биопсий в подгруппе пациенток, участвовавших в программе по оценке влияния интермиттирующего и ежедневного приема ибандроната на качество и микроархитектонику костной ткани. Всего было обследовано 110 женщин, которые были случайно отобраны для проведения биопсии крыла подвздошной кости на 22-м и 34-м месяцах лечения. Последующие анализы показали, что интермиттирующий и ежедневный пероральный прием Бонвивы ассоциировался с формированием новой кости нормального качества без признаков нарушения минерализации костного матрикса, при этом отмечались признаки улучшения ее микроархитектоники [23].

Таким образом, в ходе исследования BONE было показано, что при пероральном приеме ибандроната достоверно снижается риск новых переломов позвонков у женщин с постменопаузальным остеопорозом [10]. Важно отметить, что снижение относительного риска переломов, отмеченного при интермиттирующем режиме, было эквивалентным таковому при ежедневном приеме Бонвивы и других современных бисфосфонатов. Гистоморфометрическая оценка костных биоптатов подгруппы женщин, принимавших участие в исследовании BONE, показала, что длительный интермиттирующий и ежедневный пероральный прием Бонвивы ассоциируется с формированием новой трабекулярной костной ткани нормального качества без каких-либо дефектов минерализации [23]. Кроме того, эти сравнительные данные доказывают концепцию возможности перорального приема препарата Бонвива реже, чем один раз в день или даже еженедельно.

Результаты исследования BONE, подтвердившие эффективность ежедневного перорального приема ибандроната, позволили использовать этот режим в качестве сравнения в будущих исследованиях по оценке эффективности новых режимов приема данного препарата.

Для оптимизации приверженности пациентов лечению в клинической практике в последующем были проведены работы по использованию более удобного режима приема препарата Бонвива один раз в месяц.

Первым исследованием, в ходе которого изучалась возможность перорального приема ибандроната один раз в месяц при постменопаузальном остеопорозе, было пилотное трехмесячное исследование Monthly Oral Pilot Study (MOPS) [24]. MOPS представляло собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором исследовался эффект различных доз Бонвивы при приеме один раз в месяц на показатели костной резорбции у женщин в постменопаузе.

Режимы перорального приема Бонвивы один раз в месяц были тщательно отобраны на основании результатов предыдущих клинических исследований и моделирования клинических испытаний. В исследовании BONE ежедневный (2,5 мг) и интермиттирующий режимы перорального приема Бонвивы в соответствующей кумулятивной дозе (225—240 мг каждые 3 месяца) обеспечивали сопоставимое снижение риска новых переломов позвонков, повышение МПК и снижение уровня биохимических маркеров костного метаболизма [10, 13]. Однако, как и в исследованиях по ежедневному и еженедельному режимам перорального приема бисфосфонатов, было выявлено небольшое, но стойкое преимущество по эффективности именно ежедневного режима приема по сравнению с большими интервалами между приемом препарата. Таким образом, в исследовании MOPS было принято решение оценить эффективность и безопасность режима ежемесячного приема кумулятивной дозы препарата более 75 мг (2,5 мг × 30) для компенсации больших интервалов между приемами. В итоге был проведен сравнительный анализ приема 50 мг, 100 мг и 150 мг Бонвивы и плацебо один раз в месяц.

В исследование были включены 144 женщины в возрасте 55—80 лет с продолжительностью постменопаузы 3 и более года, которые ежемесячно получали терапию в следующих дозах: 50 мг каждый месяц; 50 мг в первый

месяц, далее по 100 мг в последующие два месяца; по 100 мг или 150 мг ежемесячно — или плацебо. Дополнительно препараты кальция и витамина D эти женщины не получали, однако суточное потребление кальция с пищей должно было быть более 500 мг.

Первичная конечная точка эффективности представляла собой медиану относительных изменений исходных уровней сывороточного СТх и СТх мочи на 91-й день, то есть через 30 дней после последнего приема исследуемого препарата.

Пероральный прием Бонвивы один раз в месяц в указанных дозах эффективно подавлял костную резорбцию, что было подтверждено, в частности, достоверным и значимым снижением уровней маркеров костной резорбции — СТх сыворотки крови и СТх мочи. При сравнении с исходным уровнем исследуемых маркеров в группах лечения, получавших 100 мг и 150 мг сывороточный СТх снизился на 40,7% и 56,7% и СТх мочи — на 34,6% и 54,1% соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Кроме того, в исследовании MOPS были отмечены хорошая переносимость и безопасность ибандроната во всех используемых дозировках, зарегистрированные НЯ были типичны для всего класса бисфосфонатов и были слабой или средней степени выраженности без значимых различий между группами и плацебо [24].

Результаты MOPS показали, что пероральный прием Бонвивы один раз в месяц эффективно подавлял костную резорбцию у женщин в постменопаузальном периоде, при этом наиболее эффективными дозами были 100 мг и 150 мг. Учитывая небольшое количество участниц исследования и отсутствие приема ими препаратов кальция и витамина D, потребовалось дальнейшее изучение перорального приема Бонвивы один раз в месяц. В связи с этим было инициировано следующее исследование — the Monthly Oral Ibandronate in Ladies (MOBILE) [17, 25].

MOBILE представляло собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование III фазы в параллельных группах по изучению эквивалентности эффективности и безопасности перорального приема Бонвивы один раз в месяц и ежедневного приема 2,5 мг.

Всего было рандомизировано 1609 женщин в возрасте 55—80 лет с продолжительностью постменопаузы 5 и более лет и имевших диагностированный остеопороз в поясничном отделе позвоночника [L_2-L_4] (Т-показатель МПК от $-2,5$ SD и до $-5,0$ SD) для лечения с использованием одного из четырех режимов приема Бонвивы или плацебо: 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/сутки 2 дня подряд (50/50 мг) и ежедневный прием плацебо, 150 мг Бонвивы внутрь один раз в месяц и ежедневный прием плацебо. Всем участникам исследования также назначались препараты кальция (500 мг) и витамина D (400 ME) ежедневно.

Первичной конечной точкой при оценке эффективности было изменение показателей МПК поясничных позвонков через 1 год лечения по сравнению с исходным уровнем. Эффективность ежемесячного режима подтверждалась в случае, если повышение МПК было не меньше, чем при ежедневном приеме 2,5 мг ибандроната. Вторичные конечные точки эффективности включали динамику МПК поясничных позвонков через 2 года, МПК проксимального отдела бедра через 1 и 2 года терапии, изменение уровня маркеров костного обмена (СТх сыворотки крови) через 1 и 2 года. Кроме того, проводилась оценка переносимости различных режимов терапии.

Через 1 год было отмечено повышение МПК поясничного отдела позвоночника относительно исходных показателей на 4,3% 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 [17].

Все режимы приема препарата один раз в месяц оказались эквивалентными ежедневному режиму лечения, однако прием 150 мг Бонвивы один раз в месяц был наиболее эффективным ($p < 0,002$ по сравнению с ежедневным приемом).

Достоверное повышение МПК поясничных позвонков, отмечавшееся через 1 год при всех режимах приема Бонвивы один раз в месяц, было подтверждено и через два года исследования: прирост МПК поясничных позвонков соста-

вил 5,3%, 5,6% и 6,6% при приеме 50/50 мг, 100 мг и 150 мг Бонвивы и на 5,0% при ежедневном приеме препарата [25]. При всех режимах приема один раз в месяц результаты были не хуже, чем при ежедневном приеме. Кроме того, в исследовании было продемонстрировано преимущество дозы 150 мг, принимаемой один раз в месяц, по сравнению с 2,5 мг ежедневно ($p < 0,001$).

Достоверное увеличение показателей МПК бедра в целом, шейки бедра и области большого вертела отмечалось во всех группах лечения через 1 год терапии и сохранялось в течение 2-го года лечения [25]. По сравнению с ежедневным режимом приема препарата, прием 150 мг Бонвивы один раз в месяц сопровождался самым большим и прогрессивным увеличением показателей МПК во всех точках обследования проксимальных отделов бедренной кости ($p < 0,05$ через 2 года). Следует отметить, что от 70,5% до 93,5% участников исследования имели прирост МПК в позвоночнике и/или в проксимальном отделе бедра, при этом наибольшее количество пациентов с положительной динамикой МПК были в группе 150 мг 1 раз в месяц. Кроме того, в этой группе было наибольшее количество женщин, у которых прирост МПК в позвоночнике был 6% и более, а в общем показателе бедра 3% и более.

Изучение уровня маркеров костного обмена показало снижение их уже через 3 месяца лечения, которое продолжалось в течение всего периода наблюдения. Через 2 года уменьшение уровня СТх сыворотки крови составило 56,1%—61,5% в группах лечения с наибольшим снижением в группе, получавшей 150 мг ибандроната.

Все исследования, проводившиеся до настоящего времени, показали, что пероральный прием Бонвивы переносится хорошо вне зависимости от режима терапии и возраста пациентки (моложе или старше 70 лет). Результаты исследований последовательно подтверждали, что пероральный прием Бонвивы не ассоциировался с повышенным риском развития побочных эффектов и обладал профилем безопасности, эквивалентным таковому при приеме плацебо. Относительно большие дозы, которые были необходимы для приема препарата один раз в месяц, не оказывали существенного влияния на переносимость Бонвивы. В частности, не было выявлено каких-либо данных, показывающих, что более высокая эффективность при приеме 150 мг Бонвивы один раз в месяц сочетается с менее благоприятным профилем безопасности. Частота отмены препарата в связи с развитием НЯ в течение 2 лет исследования была невысокой и сопоставимой в группах лечения: 31 (8%), 42 (11%), 36 (9%) — в группах лечения 50/50 мг, 100 мг и 150 мг один раз в месяц по сравнению с 39 (10%) — в группе ежедневного приема препарата в дозе 2,5 мг. Прием Бонвивы не ассоциировался с повышенным риском развития побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ. В частности, не было данных о повышенном риске этих НЯ у пациенток, принимавших препарат Бонвива в дозе 150 мг один раз в месяц в течение 2 лет исследования. Однако среди НЯ, о которых чаще сообщалось в группах приема один раз в месяц, чем в группе 2,5 мг ежедневно, были боли в конечностях (3,3%—5,6% и 2% соответственно), головокружение (2,5—3,8% и 1,8% соответственно), миалгии (1,8—2,0% и 1,0%) и гриппоподобный синдром (2,3—4,5% и 0,8%). Течение гриппоподобного синдрома обычно было легким или среднетяжелым, отмечался он лишь при первом приеме препарата, продолжался короткий период времени и разрешался без симптоматической терапии.

Таким образом, препарат Бонвива, принимаемый один раз в месяц, приводит к прогрессивному увеличению показателей МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, снижению уровня маркеров костного обмена, сопоставимому или даже превосходящему таковой при ежедневном приеме 2,5 мг препарата, при котором доказана эффективность в отношении снижения риска переломов позвонков, составившая 62%.

Препарат Бонвива зарегистрирован для профилактики и лечения постменопаузального ОП в США в мае 2003 года, а Европейской комиссией — в феврале 2004 года. В России регистрация препарата прошла в марте 2006 года. В Европе и России, кроме того, ибандронат применяется для лечения костных метастазов и гиперкальциемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты в терапии и профилактике остеопороза. // Росс. ревматол., 1998, 2, 2—9.
2. Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты и остеопороз. // Рук. по остеопорозу (под ред. Проф. Л.И.Беневоленской). БИНОМ, М., 2003, 196—216.
3. Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение (ред. Л.И.Беневоленская, О.М.Лесняк). // М: ГЭОТАР-Медиа. — 2005. — 171с.
4. Barrett J., Worth E., Bauss F., Epstein S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. // J. Clin. Pharmacol. 2004; 44:951—965.
5. Bauss F., Kling L., Spöner G. Comparison of continuous and cyclic administration of ibandronate on bone mass in ovariectomized rats. // Bone Miner. Res., 1996, 11 (suppl. 1), S336.
6. Bauss F., Wagner M., Hothorn L.H. Total administered dose of ibandronate determines its effects on bone mass and architecture in ovariectomized aged rats. // J. Rheumatol. 2002; 29:990—998.
7. Bauss F., Lalla S., Ende R. et al. The effects of treatment with ibandronate on bone mass, architecture, biomechanical properties and bone concentration of ibandronate in ovariectomized aged rats. // J. Rheumatol. 2002; 29:2200—2208.
8. Bauss F., Russel R.G. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. // Osteoporosis Int. 2004; 15: 423—433.
9. Bidstrup B., Ise J., Huss H. et al. Total dose, and not dosing frequency, determines treatment response to ibandronate. // Osteopor. Int., 2000, 11(supl.1), S26.
10. Chesnut III C.H., Skag A., Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. // J. Bone Miner. Res., 2004, 19, 1241—1249.
11. Cooper C., Emkey R.D., McDonald R.H. et al. Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003, 88, 4609—15.
12. Cranney A., Wells G., Willan A. et al. IX. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. // Endocr. Rev. 2002; 23:570—578.
13. Delmas P.D., R.R. Recker, Chesnut III C.H. et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. // Osteopor. Int., 2004, 15, 792—798.
14. Fleisch H. The bisphosphonate ibandronate, given daily as well as discontinuously, decreases bone resorption and increases calcium retention as assessed by ^{45}Ca kinetics in the intact rat. // Osteoporosis Int. 1996; 6: 166—170.
15. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. // Endocr. Rev. 1998; 19:80—100.
16. Lalla S., Hothorn L.A., Hagg N. et al. Lifelong of high doses of ibandronate increases bone mass and maintains bone quality in lumbar vertebrae in rats. // Osteopor. Int., 1998, 8, 97—103.
17. 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; 20: 1315—1322.
18. 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; 14: 1768—1778.
19. Papapoulos S.E. Ibandronate: a potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis. // JCP, 2003; 57: 417—422.
20. Ravn P., Clemmesen B., Riis B.J., Christiansen C. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. // Bone, 1996, 19, 527—533.
21. Ravn P., Christiansen C., Baumann M., Clemmesen B. Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: Prediction of bone mass changes during treatment. // Bone, 1998, 22, 559—564.
22. Recker R.R., Stakkestad J.A., Weber T. et al. Non-vertebral fracture benefit from oral ibandronate administered daily or with a unique drug-free interval: results from a pivotal phase III study in postmenopausal osteoporosis (PMO). // J. Bone Miner. Res. 2002; 17 (suppl. 1): S134 (Abstract 1038).
23. Recker R., Weinstein R., Chesnut III 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. // Osteopor. Int. 2003; 14 (Suppl. 7): S73 (Abstract P265).
24. Reginster J.-Y., Wilson K.M., Dumont E. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the Monthly Oral Pilot Study. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90: 5018—5024.
25. Reginster J.-Y., Adami S., Lakatos P. et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis. // Ann. Rheum. Dis. 2006; 65:654—661.
26. Riis B.J., Ise J., von Stein T. et al. Ibandronate: A comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. // J. Bone Miner. Res., 2001, 16, 1871—1878.
27. Smith S.Y., Recker R.R., Hannan M. et al. Intermittent intravenous administration of the bisphosphonate ibandronate prevents bone loss and maintains bone strength and quality in ovariectomized cynomolgus monkeys. // Bone 2003; 32:45—55.