



Российская
медицинская
академия
последипломного
образования,
кафедра нефрологии
и гемодиализа

Применение бисфосфонатов в терапии минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек: обзор

Н.А. Михайлова

Адрес для переписки: Наталия Алексеевна Михайлова, nephrology@mail.ru

В статье представлен обзор работ, посвященных механизму действия, эффективности и безопасности применения бисфосфонатов у больных с минеральными и костными нарушениями при хронической болезни почек. Накопленный опыт свидетельствует о том, что бисфосфонаты являются дополнительным терапевтическим инструментом, позволяющим обеспечить в ряде случаев оптимальную комплексную терапию этого осложнения уремии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, минеральные и костные нарушения, остеопороз, вторичный гиперпаратиреоз, бисфосфонаты

Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с III–V стадиями хронической болезни почек (ХБП) превышает таковой в общей популяции в 3–30 раз [1]. При этом

степень сосудистой кальцификации является одной из основных причин и независимым предиктором неблагоприятного исхода [2]. Показана четкая взаимосвязь между нарушением минерально-

го обмена, потерей минеральной плотности кости (МПК) и скоростью прогрессии сосудистой кальцификации как в общей популяции [3], так и у больных ХБП [4]. Эта взаимосвязь подтверждается идентичностью медиаторов сосудистой кальцификации и минерализации кости [5]. Снижение МПК ведет также к повышенному риску переломов, а годовичная выживаемость после переломов крупных трубчатых костей у больных на хроническом гемодиализе не превышает 50% [6, 7]. Бисфосфонаты – хорошо известные антирезорбтивные препараты, широко использующиеся в лечении постменопаузального и лекарственного остеопороза, болезни Педжета, множественной миеломы, первичного гипер-



паратиреоза, метастатических процессов в костях. В последние годы накоплен довольно большой экспериментальный и клинический материал по применению бисфосфонатов при ХБП с целью снижения сосудистой кальцификации, предотвращения переломов и преодоления гиперкальциемии.

Механизм действия бисфосфонатов

Бисфосфонаты представляют собой устойчивые к действию гидролитических ферментов аналоги неорганического пирофосфата, особенности строения которых предполагают возможность модификации с созданием разнообразных химических структур с единым механизмом действия, но различной эффективностью. За полувековую историю применения бисфосфонатов в терапевтической практике появилось несколько поколений этих препаратов:

- к первому поколению относятся этидронат и клодронат, обладающие наименьшей активностью;
- ко второму поколению – алендронат и памидронат – азотсодержащие бисфосфонаты, обладающие в 100 раз большей активностью по сравнению с этидронатом;
- к третьему поколению – ризедронат, ибандронат, памидронат и золедронат, превышающие активность бисфосфонатов первого поколения в 1000 раз.

Бисфосфонаты высокоаффинны к минеральному веществу кости и связываются с кальцием в кристаллах гидроксиапатита. Остеокласты осуществляют резорбцию, создавая вокруг себя кислую среду, что способствует переходу бисфосфонатов в раствор и поглощению их остеокластами.

Бисфосфонаты первого поколения накапливаются в митохондриях в виде АТФ-подобных соединений, нарушают энергетический баланс клетки и ускоряют апоптоз [8]. Для эффективного

снижения активности остеокластов требуются высокие дозы бисфосфонатов первого поколения, что приводит к покрытию молекулами бисфосфонатов кристаллов гидроксиапатита, блокаде их дальнейшего формирования и остеомалации. Бисфосфонаты второго и третьего поколений действуют в меньших дозах и не вызывают остеомалацию. Механизм их действия связан с влиянием на метаболизм мевалоновой кислоты, принимающей участие в биосинтезе холестерина и, следовательно, в поддержании целостности плазматических мембран. Дефект формирования клеточных мембран остеокластов нарушает их цитоскелет, прикрепление к кости, эндоцитоз, что в итоге приводит к апоптозу остеокластов. Максимальный антирезорбтивный эффект развивается через 1–6 месяцев.

Поскольку блокируемые бисфосфонатами ферменты, участвующие в синтезе холестерина, присутствуют не только в остеокластах, но и в других клетках, высокие дозы бисфосфонатов, особенно при внутривенном введении, могут воздействовать на остециты и остеобласты. В моноцитах блокада синтеза холестерина приводит к накоплению промежуточного субстрата изопентинилдифосфата, являющегося также и бактериальным антигеном. Периферические Т-клетки воспринимают избыток изопентинилдифосфата как наличие бактериальной инфекции и выделяют фактор некроза опухоли альфа, интерферон гамма, интерлейкин 6 и другие цитокины, что является причиной гриппоподобного синдрома, развивающегося в ответ на первое введение бисфосфонатов [9]. При пероральном применении бисфосфонаты могут связываться с клетками слизистой оболочки желудка и пищевода, приводя к некрозу этих клеток, что объясняет развитие эзофагитов и язв. 60% поступивших в организм бисфосфонатов депонируется в кости (период полувыве-

дения 10 лет), а 40% выводится почками (период полувыведения 0,5–2 часа). Были высказаны опасения о том, что применение бисфосфонатов у больных с ХБП IV–V стадий, учитывая особенности фармакодинамики этих препаратов, может привести к избыточному накоплению бисфосфонатов в кости, полной блокаде ее обмена и развитию адинамического заболевания скелета. Это обстоятельство, а также публикации о нефротоксичности долгое время тормозили применение бисфосфонатов у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ).

Влияние бисфосфонатов на обмен и структуру кости при ХБП

В эксперименте, как и ожидалось, прием бисфосфонатов снизил обмен кости при легкой и средней степени ХПН в условиях роста скелета. Однако не было отмечено каких-либо неблагоприятных эффектов в отношении роста или механической и структурной целостности кортикальной кости. Лечение бисфосфонатами сопровождалось повышением массы губчатой кости, улучшением трабекулярной архитектуры дистального метафиза бедра. Повысился объем кости и нормализовалось отношение объема кости к объему ткани, толщина трабекул и их количество. Тяжелая остеомалация наблюдалась у 1 из 31 грызуна [10].

В 2005 г. был опубликован метаанализ 9 клинических исследований (n = 8996), который показал, что лечение ризедронатом было

Строение бисфосфонатов – устойчивых к действию гидролитических ферментов аналогов неорганического пирофосфата – предполагает возможность модификации с созданием разнообразных химических структур с единым механизмом действия, но различной эффективностью.



эффективным в отношении прибавки МПК и безопасным для больных с нарушением функции почек, в том числе и для тех, у кого СКФ была в пределах 15–30 мл/мин/1,73м². Не было отмечено существенного подавления обмена кости и признаков динамического заболевания скелета [11].

Применение бисфосфонатов при вторичном гиперпаратиреозе

Вторичный гиперпаратиреоз относится к высокообменному варианту минеральных и костных нарушений при ХБП. Паратиреоидный гормон (ПТГ) стимулирует резорбцию кости в ответ на гипокальциемию. Однако лечение метаболитами витамина D может привести к гиперкальциемии без достаточного снижения ПТГ. В этой ситуации представляется оправданным использование бисфосфонатов с целью снижения резорбции и стимуляции поступления кальция в кость. Проведенное исследование подтвердило, что бисфосфонаты (памидронат) позволяют контролировать уровень кальция и минеральных и костных нарушений при высокообменном заболевании скелета, тем самым оптимизируя терапию кальцитриолом. Назначение бисфосфонатов обеспечивает быстрое снижение резорбции, когда скорость костеобразования еще высока, и приводит к снижению концентрации кальция, а компенсаторное повышение ПТГ можно контролировать путем увеличения дозы кальцитриола [12].

Бисфосфонаты в лечении минеральных и костных нарушений при ХБП у больных после трансплантации почки

Посттрансплантационная остеодистрофия остается одним из наименее изученных вариантов минеральных и костных нарушений при ХБП. Средняя частота переломов в первые 2 года после трансплантации составляет 10%. За 5 лет суммарная частота пе-

реломов составляет 44%. В генезе остеодистрофии играют роль применяемые в посттрансплантационном периоде препараты (глюкокортикостероиды, циклоспорин А и некоторые другие цитостатики), а также предшествовавший вторичный или третичный гиперпаратиреоз.

В обзоре 2000 г. [13] анализируются клинические данные использования бисфосфонатов у больных после трансплантации различных органов, но прежде всего – почек. Авторы делают вывод о том, что в первые 6–12 месяцев после трансплантации на фоне больших доз глюкокортикоидов и остаточных явлений предшествовавшего вторичного гиперпаратиреоза применение бисфосфонатов является целесообразным, так как в этот период потеря МПК преимущественно обусловлена резорбтивной активностью остеокластов. В дальнейшем потеря МПК связана не с резорбцией, а с подавлением функции остеобластов. Применение бисфосфонатов в этом случае может быть опасно из-за риска развития

натов достоверно замедлялось снижение МПК позвонков и недостоверно – МПК бедренной кости. Существенных побочных эффектов не наблюдалось. Таким образом, можно сделать вывод о том, что лечение бисфосфонатами уменьшает выраженность посттрансплантационной остеодистрофии [15].

Влияние бисфосфонатов на процессы кальцификации сосудов у больных ХБП

Экспериментальные данные об использовании ибандроната, памидроната и клодроната показали возможность ингибирования атеросклеротических изменений сосудов без влияния на липидный профиль. При применении бисфосфонатов у больных атеросклерозом было продемонстрировано, что бисфосфонаты накапливаются в стенках кальцинированных сосудов, при этом будучи фагоцитированы макрофагами, снижают их способность к фагоцитозу липопротеинов низкой плотности и трансформации в пенные клетки [16].

В последние годы накоплен довольно большой экспериментальный и клинический материал по применению бисфосфонатов при хронической болезни почек с целью снижения сосудистой кальцификации, предотвращения переломов и преодоления гиперкальциемии.

динамического заболевания скелета. Однако в опубликованном позднее исследовании применения бисфосфонатов у больных после трансплантации почки в течение 3 лет было показано положительное влияние такой терапии на МПК, не сопровождавшееся критическим снижением маркеров обмена кости в сыворотке [14].

В 2006 г. опубликован метаанализ 5 исследований (n = 180), в котором на фоне приема бисфосфо-

Получены убедительные экспериментальные данные о снижении сосудистой кальцификации на фоне лечения бисфосфонатами у животных с ХПН [17, 18]. В клинической практике также накоплено определенное количество работ, свидетельствующих о снижении скорости прогрессирования или уменьшении выраженности сосудистой кальцификации у больных с ХБП. К. Nitta и соавт. продемонстрировали, что этидронат останавливает прогрессиру-



вание коронарной кальцификации [19], а по данным Н. Hashiba и соавт., кальцификация аорты не прогрессировала в течение 23 месяцев периода последующего наблюдения у больных, леченных этидронатом, напротив, в контрольной группе отмечалось достоверное прогрессирование аортальной кальцификации [20]. Кальцифилаксия является редким, но смертельно опасным осложнением уремии, манифестирующим панникулитом, кожными некрозами и крайне болезненными незаживающими язвами. Причиной кальцифилаксии является сосудистая кальцификация в сочетании с гипертрофией интимы артерий, сопровождающейся тромбозами. Описано положительное влияние на кальцифилаксию терапии бисфосфонатами [21]. Значительную роль в патогенезе кальцифилаксии играет воспалительный синдром, который может быть результатом локальной активности остеокластов и связанного с этим выделения провоспалительных цитокинов [22]. В нескольких исследованиях было показано, что помимо действия на кость бисфосфонаты ингибируют активность макрофагов и локальную продукцию провоспалительных цитокинов. Действительно, в приведенной работе отмечено, что противовоспалительное действие было выраженным и быстрым, хотя степень кальцификации не изменилась. Как ни странно, глюкокортикостероиды не имеют такого действия, как бисфосфона-

ты, при кальцифилаксии. Однако имеются также публикации об отсутствии преимуществ бисфосфонатов (алендроната) перед плацебо по влиянию на кальцификацию сосудов [23].

Безопасность бисфосфонатов у больных ХБП III–V стадий

Бисфосфонаты эффективно удаляются во время диализа (от 35 до 53% от введенной дозы за сеанс) [24], кумуляция бисфосфонатов отсутствует у больных, получающих гемодиализ по 3 процедуры в неделю [25]. В исследовании фармакокинетики ризедроната у пациентов на додиализных стадиях ХБП было показано, что снижение клиренса креатинина с 120 до 20 мл/мин сопровождается уменьшением клиренса ризедроната на 64% после однократного введения [26]. Несмотря на это, не отмечено клинически или статистически значимого повышения частоты неблагоприятных эффектов терапии. На этом основании авторы делают вывод о том, что нет необходимости корректировать дозу бисфосфоната у больных с СКФ < 20 мл/мин/1,73². Однако другие клиницисты рекомендуют уменьшать дозу бисфосфонатов в 2 раза и ограничивать время применения 2 годами у больных с тяжелым нарушением функции почек [27].

Нефротоксичность бисфосфонатов в виде коллапсирующего фокального сегментарного гломерулосклероза и острого канальцевого повреждения вследствие прямого действия на подоциты

и канальцевый эпителий отмечена в единичных случаях (в литературе описано не более 2 случаев) только при в/в введении доз, превышающих рекомендованные, и при уменьшении времени введения (менее 2 часов). Пероральный прием бисфосфонатов не приводит к нефротоксичности [28].

При назначении бисфосфонатов пациентам с хронической болезнью почек следует контролировать активность обмена кости, используемые дозы и длительность терапии во избежание чрезмерного подавления ремоделирования скелета и возникновения побочных эффектов.

Заключение

Накопленный опыт применения бисфосфонатов у больных с минеральными и костными нарушениями при ХБП свидетельствует о том, что бисфосфонаты являются дополнительным терапевтическим инструментом, позволяющим обеспечить в ряде случаев оптимальную комплексную терапию этого осложнения уремии. При назначении бисфосфонатов следует контролировать активность обмена кости, используемые дозы и длительность терапии во избежание чрезмерного подавления ремоделирования скелета и возникновения побочных эффектов. ☺

Литература

1. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 32. № 5. Suppl. 3. P. 112–119.
2. London G.M., Guérin A.P., Marchais S.J. et al. Arterial media calcification in endstage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 9. P. 1731–1740.
3. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A. et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary

artery disease // *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 96. № 8. P. 1059–1063.

4. London G.M., Marty C., Marchais S.J. et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. № 7. P. 1943–1951.
5. Moe S.M., Chen N.X. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease // *Circ. Res.* 2004. Vol. 95. № 6. P. 560–567.
6. Mittalhenkle A., Gillen D.L., Stehman-Breen C.O. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 44. № 4. P. 672–679.



7. Kaneko T.M., Foley R.N., Gilbertson D.T. et al. Clinical epidemiology of long bone fractures in patients receiving hemodialysis // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2007. Vol. 457. P. 188–193.
8. Frith J.C., Monkkonen J., Blackburn G.M. et al. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro // *J. Bone Miner. Res.* 1997. Vol. 12. № 9. P. 1358–1367.
9. Bukowski J.F., Dascher C.C., Das H. Alternative bisphosphonate targets and mechanisms of action // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 328. № 3. P. 746–750.
10. Jokihaara J., Ilkka H., Pörsti I.H. et al. Treatment of experimental renal osteodystrophy with pamidronate // *Kidney Int.* 2008. Vol. 74. № 3. P. 319–327.
11. Miller P.D., Roux C., Boonen S. et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials // *J. Bone Miner. Res.* 2005. Vol. 20. № 12. P. 2105–2115.
12. Torregrosa J.V., Moreno A., Mas M. et al. Usefulness of pamidronate in severe secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis // *Kidney Int. Suppl.* 2003. Vol. 85. P. S88–S90.
13. Weber T.J., Quarles L.D. Preventing bone loss after renal transplantation with bisphosphonates: we can... but should we? // *Kidney Int.* 2000. Vol. 57. № 2. P. 735–737.
14. Schwarz C., Mitterbauer C., Heinze G. et al. Nonsustained effect of short-term bisphosphonate therapy on bone turnover three years after renal transplantation // *Kidney Int.* 2004. Vol. 65. № 1. P. 304–309.
15. Mitterbauer C., Schwarz C., Haas M. et al. Effects of bisphosphonates on bone loss in the first year after renal transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. № 8. P. 2275–2281.
16. Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis // *Gen. Pharmacol.* 2000. Vol. 35. № 6. P. 287–296.
17. Tamura K., Suzuki Y., Matsushita M. et al. Prevention of aortic calcification by etidronate in the renal failure rat model // *Eur. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 558. № 1–3. P. 159–166.
18. Saito E., Wachi H., Sato F. et al. Treatment with vitamin k(2) combined with bisphosphonates synergistically inhibits calcification in cultured smooth muscle cells // *J. Atheroscler. Thromb.* 2007. Vol. 14. № 6. P. 317–324.
19. Nitta K., Akiba T., Suzuki K. et al. Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 44. № 4. P. 680–688.
20. Hashiba H., Aizawa S., Tamura K. et al. Inhibition of the progression of aortic calcification by etidronate treatment in hemodialysis patients: long-term effects // *Ther. Apher. Dial.* 2006. Vol. 10. № 1. P. 59–64.
21. Monney P., Nguyen Q.V., Perroud H. et al. Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. № 8. P. 2130–2132.
22. Pennanen N., Lapinjoki S., Urtti A. et al. Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro // *Pharm. Res.* 1995. Vol. 12. № 6. P. 916–922.
23. Toussaint N.D., Lau K.K., Strauss D.J. et al. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stage 3 and 4: a pilot randomized controlled trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 56. № 1. P. 57–68.
24. Buttazzoni M., Rosa Diez G.J., Jager V. et al. Elimination and clearance of pamidronate by haemodialysis // *Nephrology (Carlton)*. 2006. Vol. 11. № 3. P. 197–200.
25. Bergner R., Dill K., Boerner D. et al. Elimination of intravenously administered ibandronate in patients on hemodialysis: monocentre open study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. № 7. P. 1281–1285.
26. Mitchell D.Y., St. Peter J.V., Eusebio R.A. et al. Effect of renal function on risedronate pharmacokinetics after a single oral dose // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000. Vol. 49. № 3. P. 215–222.
27. Miller P.D. Is there a role for bisphosphonates in chronic kidney disease? // *Semin. Dial.* 2007. Vol. 20. № 3. P. 186–190.
28. Perazella M.A., Markowitz G.S. Bisphosphonate nephrotoxicity // *Kidney Int.* 2008. Vol. 74. № 11. P. 1385–1393.

Bisphosphonates in the treatment of mineral and bone disorder in chronic kidney disease: a review

N.A. Mikhaylova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Nephrology and Hemodialysis Department

Contact person: Natalya Alekseyevna Mikhaylova, nephrology@mail.ru

The review discusses literature data on mechanisms, methods of administration, efficacy and safety of bisphosphonates in patients with mineral and bone disorder due to chronic kidney disease. Experience to date indicates that in certain cases bisphosphonates may be recommended as add-on therapy for optimal combination treatment of this complication of uremia.

Key words: chronic kidney disease, mineral and bone disorder, osteoporosis, secondary hyperparathyroidism, bisphosphonates