

Изменения костного ремоделирования и эффективность предотвращения переломов на фоне интермиттирующего приема бисфосфонатов

С. ПАПАПУЛОС,
Р. ШИММЕР

Ann Rheum Dis 2007;
66:853-858

Бисфосфонаты (БФ) снижают скорость костной резорбции и костного ремоделирования и при ежедневном приеме уменьшают риск переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом. При назначении БФ с длительными интервалами между приемами профилактического эффекта в отношении переломов в основном не наблюдалось. Это может быть связано с различными вариантами изменения костного ремоделирования.

Для оценки корреляции между приемом БФ в интермиттирующем режиме, изменениями костной резорбции и риска переломов были проанализированы данные рандомизированных клинических исследований ибандроната – бисфосфоната, назначавшегося женщинам с остеопорозом перорально или внутривенно в различных дозировках и с различными интервалами между введением доз. Полученные результаты свидетельствуют о том, что величина снижения риска переломов определяется степенью подавления скорости костной резорбции в конце интервала между приемами, а не характером ее коле-

бания после приема БФ, при условии что эти колебания происходят в пределах значений, нормальных для пременопаузальных женщин. Кроме того, для обеспечения эффективности интермиттирующих режимов приема БФ удлинение периода между приемами препарата должно быть компенсировано более высокой кумулятивной дозой.

Бисфосфонаты широко используются для лечения постменопаузального остеопороза. При ежедневном приеме они подавляют костную резорбцию и метаболизм костной ткани, увеличивают минеральную плотность кости (МПК), поддерживают или улучшают структуру и качество кости, благодаря чему снижают риск переломов (1-19). Однако ежедневный прием азотсодержащих бисфосфонатов неудобен в связи с необходимостью строгого соблюдения инструкций по приему препаратов; кроме того, возможно развитие неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Эти обстоятельства ухудшают приверженность лечению и способны снижать терапевтическую эффективность бисфосфонатов (20, 21). Для преодоления этих проблем была создана более удобная

форма для еженедельного приема, которая представляла собой семь суточных доз препарата (22, 23), что сопровождалось улучшением приверженности лечению (24, 25). Меньшая частота приема препарата оказалась привлекательной для пациентов (26-28). Однако более ранние попытки назначения бисфосфонатов с частотой менее одного раза в неделю не увенчались успехом в отношении снижения риска переломов у пациентов с остеопорозом (29-31). Для детального изучения механизмов снижения риска переломов при приеме бисфосфонатов с продленным междозовым интервалом необходимо было выявить факторы влияния бисфосфонатов на цикл костного ремоделирования.

КОСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

Скелет обновляется на протяжении всей жизни человека: имеются данные о том, что в процессе ремоделирования скелет полностью обновляется каждые 10 лет (32). Это происходит в строгой последовательности при участии временных анатомических структур, которые называются «базисными многоклеточными единицами» (БМЕ). Каждая БМЕ состоит из группы остеокластов и группы остеобластов, которые располагаются в передней и задней частях данной структуры соответственно, и поддерживается кровеносными сосудами, нервами и соединительной тканью. Остеокласты резорбируют костную ткань, а остеобласты подходят к резорбированному участку и формируют новый матрикс, который затем минерализуется; этот процесс называет-

При остеопорозе удлиненный жизненный цикл остеокластов и укороченный жизненный цикл остеобластов ведет к нарушению баланса между резорбцией и формированием новой кости. Данный дисбаланс выражается в преобладании костной резорбции, что сопровождается потерей костной массы и нарушением костной архитектоники. В итоге указанные изменения приводят к увеличению хрупкости кости.

ся «сопряжение». Жизненные циклы остеокластов и остеобластов различаются: остеокласт живет приблизительно 2 недели, а остеобласт – 3 месяца. Для поддержания костного гомеостаза очень важным является баланс между пулом новых клеток и продолжительностью их жизни, а при заболеваниях костей он нарушается. При остеопорозе удлинённый жизненный цикл остеокластов и укороченный жизненный цикл остеобластов ведет к нарушению баланса между резорбцией и формированием новой кости. Данный дисбаланс выражается в преобладании костной резорбции, что сопровождается потерей костной массы и нарушением костной архитектуры. В итоге указанные изменения приводят к увеличению хрупкости кости.

В клинической практике костная резорбция и формирование новой кости можно оценить путем определения содержания продуктов деградации коллагена I типа и остеобластов соответственно. Широко используются такие чувствительные маркеры костной резорбции, как уровень N- и C- телопептидов α -цепи коллагена I типа (NTX и CTX), маркерами же формирования костной ткани являются активность костного изофермента щелочной фосфатазы (киЩФ), уровень остеокальцина и N-терминального пропептида проколлагена I типа (P1NP).

ЕЖЕДНЕВНЫЙ ПРИЕМ БИСФОСФОНАТОВ И КОСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

Важнейшим фармакологическим эффектом бисфосфонатов является снижение костной резорбции. Бисфосфонаты захватываются костью преимущественно в активных участках, где они прочно связываются с кристаллами гидроксиапатита костной ткани. В процессе резорбции они высвобождаются из минеральной части кости, захватываются остеокластами, при этом активность этих клеток подавляется посредством хорошо изученных внутриклеточных механизмов (33, 34). В дальнейшем бисфосфонаты имплантируются в костную ткань и остаются в ней в течение длительного времени (35). Благодаря тому

что процессы резорбции и формирования кости сопряжены друг с другом, при приеме бисфосфонатов обновление кости также замедляется. Однако это происходит медленнее, и через 3-6 месяцев после начала лечения процессы ремоделирования протекают с меньшей скоростью. Указанные фармакологические эффекты были неоднократно подтверждены в ходе клинических исследований. Например, при ежедневном приеме бисфосфонатов для лечения остеопороза наблюдается снижение маркеров костной резорбции до пременопаузальных значений, которое достигает максимума через 3 месяца и в дальнейшем поддерживается на этом уровне. Данный эффект был продемонстрирован на примере ежедневного приема алендроната, ибандроната, памидроната и ризедроната продолжительностью до 10 лет (12, 36-38), при этом накопление бисфосфонатов в костях не ассоциировалось с отрицательным кумулятивным эффектом на ремоделирование кости.

Подавление резорбции кости под действием бисфосфонатов приводит к сокращению площади ремоделирования, уменьшению порозности кортикальной пластинки и увеличению вторичной минерализации кости, причем все это сопровождается повышением минеральной плотности кости (МПК). Кроме того, под влиянием бисфосфонатов сохраняется целостность костных трабекул и предотвращается их перфорация. На основании метаанализа результатов клинических исследований (39) было высказано предположение о том, что снижение скорости костного ремоделирования является важным компонентом эффекта бисфосфонатов в отношении предотвращения переломов. Это было доказано на примере алендроната и ризедроната путем анализа индивидуальных данных пациентов, участвовавших в интервенционном исследовании переломов (Fracture Intervention Trial; FIT) и исследовании эффективности терапии ризедронатом в отношении позвоночных переломов (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy; VERT) (40, 41).

ДОЗИРОВАНИЕ БИСФОСФОНАТОВ ПРИ ИХ ПРИЕМЕ С ПРОДЛЕННЫМ ИНТЕРВАЛОМ МЕЖДУ ВВЕДЕНИЕМ ДОЗ

На эффективность и продолжительность действия бисфосфонатов при их назначении с большим интервалом между приемами могут влиять несколько факторов. К ним относятся исходная скорость костного метаболизма, степень костной связности и антирезорбтивная активность бисфосфонатов, доза и интервал между введением доз.

Подавление резорбции кости под действием бисфосфонатов приводит к сокращению площади ремоделирования, уменьшению порозности кортикальной пластинки и увеличению вторичной минерализации кости, причем все это сопровождается повышением минеральной плотности кости (МПК). Кроме того, под влиянием бисфосфонатов сохраняется целостность костных трабекул и предотвращается их перфорация.

На основании того, что продолжительность жизни остеокласта составляет примерно 2 недели, а бисфосфонаты сохраняются на костной поверхности более длительное время, было высказано предположение, что назначение той же дозы с интервалом 1 раз в неделю будет оказывать эффект на костное ремоделирование и МПК, сопоставимый с таковым при ежедневном приеме препарата (42). Было четко показано, что ежедневный и еженедельный режимы приема бисфосфонатов обладают сопоставимыми механизмами действия и степенью подавления костного ремоделирования и повышения МПК (22, 23). Таким образом, ежедневный и еженедельный режимы приема бисфосфонатов фармакологически эквиваленты, и ранее для обозначения лечения с промежутком между дозированием более 2 недель нами был предложен термин интермиттирующий, или циклический, прием препарата (43).



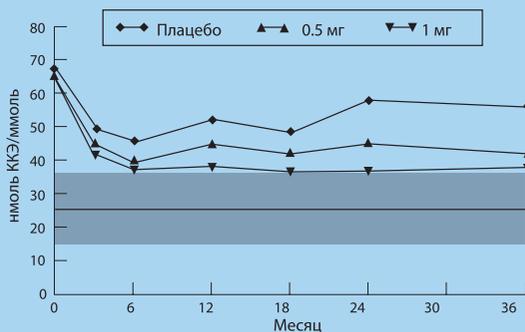


Рисунок 1. Изменения концентрации NTX в моче у женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших однократную внутривенную инъекцию плацебо, ибандроната 0,5 мг и ибандроната 1,0 мг каждые 3 месяца. Показаны средние геометрические значения. Образцы были получены до назначения ибандроната (резидуальные значения). Адаптировано из Delmas et al (37). Затемненная область отражает пременопаузальный уровень (среднее \pm 1SD) (52).

ККЭ – костно-коллагеновый эквивалент

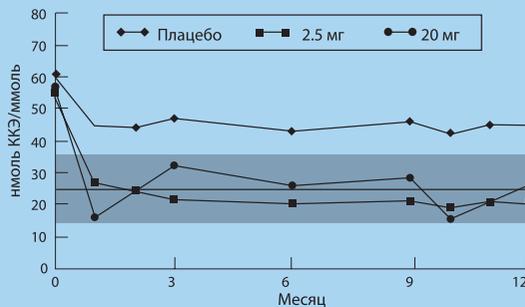


Рисунок 2. Изменения концентрации NTX в моче у женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших плацебо или ибандронат перорально в дозе 2,5 мг в сутки или 20 мг через сутки – 12 доз каждые 3 месяца. Показаны средние геометрические значения. Образцы были получены до назначения ибандроната (резидуальные значения). Дополнительно образцы забирались в 1-й, 2-й и на 10-й, 11-й месяцы. Адаптировано из Riis et al. (54). Затемненная область отражает пременопаузальный уровень (среднее \pm 1SD) (52).

ККЭ – костно-коллагеновый эквивалент

Более ранние попытки назначения пациентам с остеопорозом бисфосфонатов в интермиттирующем режиме не подтвердили свою эффективность в отношении предотвращения переломов. Например, при назначении перорального этидроната в течение 2 недель каждые 3 месяца было продемонстрировано снижение риска перелома позвонков через 2 года (44), однако через 3 года (29) данный эффект у этих же пациентов не наблюдался. Не отмечалось и снижения риска остеопоротических переломов при пероральном назначении тилудроната в двух различных дозировках в течение 1 недели ежемесячно (30). Также предпринимались попытки интермиттирующего назначения азотсодержащих бисфосфонатов, чаще с междозовым интервалом в 3 месяца (45-51). Однако ни в одном из таких исследований не оценивалась частота переломов. Первым исследованием, в котором изучалась частота переломов на фоне интермиттирующего приема азотсодержащих бисфосфонатов, было исследование внутривенной формы ибандроната. В этом двойном слепом, плацебо-контролируемом испытании оценивалась эффективность двух дозировок ибандроната (0,5 мг и 1,0 мг) по сравнению с плацебо. Препарат вводился внутривенно каждые 3 месяца на протяжении 3 лет женщинам с постменопаузальным остеопорозом (31). Эти однократные дозы ибандроната обеспечивают суммарную годовую кумулятивную дозу, равную 2 мг и 4 мг соответственно. Каждые 3 месяца до введения ибандроната в образцах крови измерялись уровни маркеров костной резорбции (резидуальные уровни). Было выявлено дозозависимое снижение резидуальных показателей кост-

ной резорбции. Однако, несмотря на то, что изменение резидуальных показателей было сопоставимо с таковым при ежедневном назначении бисфосфонатов, величина снижения была небольшой (на 10–20% ниже уровня, достигнутого при приеме плацебо) и оставалась выше, чем у женщин в пременопаузе (рисунок 1). Указанные изменения костной резорбции ассоциировались с относительно небольшим увеличением МПК позвонков – 3,9% (3,6%, 4,3%) для 0,5 мг и 4,9% (4,6%, 5,3%) для 1,0 мг через 3 года и незначительной тенденцией к снижению риска переломов. Очевидно, что для достижения оптимальной эффективности необходимо было пересмотреть дозы и/или интервал между дозированием. Этот пример иллюстрирует основные сложности при разработке интермиттирующих режимов.

Данное исследование ибандроната было чрезвычайно важным для дальнейшего понимания факторов эффективности интермиттирующих режимов, так как оно четко показало, что увеличение МПК, сопоставимое или большее, чем наблюдавшееся при приеме кальцитонина и ралоксифена не приводило к достоверному снижению риска переломов. Это наблюдение подчеркивает решающую роль адекватного снижения костной резорбции в данном процессе. Также возник дополнительный вопрос о характере ответа на кратковременное назначение бисфосфонатов. Как указывалось выше, в данном исследовании определялись только резидуальные значения маркеров костной резорбции. Однако ранее было показано, что вскоре после внутривенного введения бисфосфонатов (даже в дозах, использовавшихся в описанном выше исследовании) отмечается значительное снижение уровня маркеров костной резорбции, который затем вновь повышается в течение месяцев без введения препарата и достигает резидуальных значений непосредственно перед введением новой дозы (53). Таким образом, возникает вопрос: является ли значительная величина колебаний уровня костной резорбции причиной неадекватной защи-

Важнейшим фармакологическим эффектом бисфосфонатов является снижение костной резорбции. Бисфосфонаты захватываются костью преимущественно в активных участках, где они прочно связываются с кристаллами гидроксиапатита костной ткани. В процессе резорбции они высвобождаются из минеральной части кости, захватываются остеокластами, при этом активность этих клеток подавляется посредством хорошо изученных внутриклеточных механизмов.



Бонвива: всего 1 внутривенная инъекция в квартал



- обеспечивает доказанную эффективность терапии ^{1, 2, 3}
- предоставляет преимущества лечения бисфосфонатами большему количеству пациенток с постменопаузальным остеопорозом ²
- хорошо переносится ^{1, 2, 4}
- вводится в форме короткой (всего 15–30 секунд) в/в инъекции ⁵

Литература – 1. Chesnut CH et al. J Bone Min Res 2004;19(8):1241–1249; 2. Delmas et al. Arthritis & Rheumatism, 2006; 54 (6): 1838–46 3. Eisman JA et al. J Rheumatol 2008; 4. Sambrook P et al. Similar safety profile of intravenous ibandronate injection and daily oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: the DIVA study. Arthritis Rheum 2005;52(Suppl.):S296 (Abstract 733); 5. Bonviva IV Injection SmPC.

Инструкция по медицинскому применению препарата (в сокращении) **БОНВИВА®** (ибандроновая кислота). Регистрационный номер: ЛС-00108. Лекарственная форма. Раствор для внутривенного введения по 3 мг/3мл в шприц-тюбик. Фармакотерапевтическая группа. Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат. Показание. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов. Способ применения и дозы. 3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца. Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. Возможно кратковременное понижение уровня кальция в крови. Особые указания - до начала применения препарата Бонвива® следует скорректировать гипокальциемию. Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина Д. Бонвива® несовместима с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. Противопоказания. Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. Гипокальциемия. Тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови > 200 мкмоль/л или клиренс креатинина < 30 мл/мин). Беременность и период кормления грудью. Условия отпуска из аптек. По рецепту. Форма выпуска. 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций. Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата **БОНВИВА®**

Программа ОСТЕОПОРОЗУ–НЕТ!

Для получения дополнительной информации о препарате, обращайтесь в компании:

ЗАО ГлаксоСмитКляйн Трейдинг
Россия, 121614, Москва,
ул. Крылатская, д. 17, корп. 3
Тел.: +7 (495) 777-89-00
Факс: +7 (495) 777-89-01
www.glaxosmithkline.ru

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031, Москва, Трубная пл., д. 2
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

Горячая линия:

8 495 785 05 78 8 800 200 05 78

(Москва, звонок бесплатный) (Россия, звонок бесплатный)

www.osteoporusu.net

Ежеквартально
БОНВИВА®
ибандроновая кислота
В/В ИНЪЕКЦИЯ В ШПРИЦ-ТЮБИКЕ

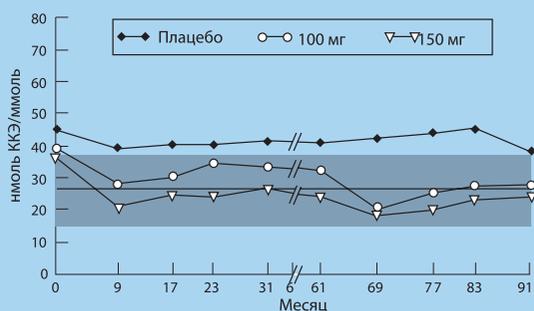


Рисунок 3. Изменения концентрации NTX в моче у женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших плацебо или ибандронат перорально в дозе 2,5 мг в сутки, 100 мг ежемесячно или 150 мг ежемесячно. Показаны средние геометрические значения. Ибандронат назначался в дни 1, 31 и 61, в эти же дни брались образцы до назначения бисфосфоната. Адаптировано из Reginster et al. (57). Затемненная область отражает пременопаузальный уровень (среднее \pm 1SD) (52).

ККЭ – костно-коллагеновый эквивалент

ты скелета, или эффективность в отношении предотвращения переломов определяется окончательно достигнутым резидуальным значением, или же значение имеют оба фактора? С теоретической точки зрения интересно было бы выявить взаимосвязь между площадью под кривой (ППК) и эффективностью в отношении предотвращения переломов интермиттирующих режимов приема препарата, однако для такого анализа достаточные экспериментальные данные отсутствуют.

ЭФФЕКТИВНЫЕ РЕЖИМЫ

Результаты испытания ибандроната (31) показали, что прежде чем начинать длительные исследования, при интермиттирующем режиме необходимо тщательно определить дозу и междозовый интервал. В этих исследованиях, при наличии возможности, необходимо сравнивать эффекты с таковыми исследований режимов ежедневного приема, которые имеют предсказуемые результаты. Такой подход был апробирован при исследовании перорального ибандроната. В исследовании II фазы женщины с постменопаузальным остеопорозом были рандомизированы в следующие группы: ежедневный пероральный прием (2,5 мг), интермиттирующий прием (20 мг через день – 12 доз

каждые 3 месяца; междозовый интервал > 2 месяцев) или плацебо (54). С учетом низкой биодоступности пероральных бисфосфонатов (около 0,6%) эти режимы обеспечивают суммарную годовую дозу, примерно равную 6 мг, что больше, чем в исследованиях с использованием внутривенного ибандроната (2 и 4 мг ежегодно). В данном исследовании более частые измерения уровня маркеров костной резорбции позволили получить более полную информацию об эффекте препарата по сравнению с исследованиями, в которых измеряются только резидуальные значения. При ежедневном приеме ибандроната отмечено снижение резорбции на 60-70%, был достигнут пременопаузальный уровень, причем характер ответа был таким, каким его и ожидали при ежедневном назначении бисфосфонатов (рисунок 2). В группе интермиттирующего режима результаты были иными. Через месяц после начала лечения уровень костной резорбции был ниже, чем в группе ежедневного приема. Затем скорость костной резорбции стала медленно нарастать, однако уровень резидуальных значений оставался в пределах, соответствующих пременопаузальному, а его значительных колебаний отмечено не было – он оставался таким же, как и при ежедневном приеме препарата. Данные изменения костной резорбции на фоне обоих режимов приема ибандроната сопровождалось значительным и эквивалентным повышением МПК позвонков через 2 года. Таким образом, возможным является как достижение эффекта, очень близко к достигаемому при ежедневном приеме, так и поддержание резидуального уровня костных маркеров в пределах пременопаузальных значений при интермиттирующем режиме (в данном случае при междозовом интервале более 2 месяцев). Если предположение о важности связи между снижением скорости костного ремоделирования и эффективностью бисфосфонатов верно, то интермиттирующий режим лечения должен снижать риск переломов у женщин, страдающих остеопорозом. Эта гипотеза была

проверена в BONE, клиническом исследовании III фазы, где частота переломов позвонков была первичной конечной точкой, по которой определялась эффективность ежедневного и интермиттирующего режимов приема ибандроната, описанных выше (14).

Как уже сообщалось ранее, режимы ежедневного перорального и интермиттирующего приема ибандроната значительно снижают частоту новых переломов позвонков у женщин, страдающих остеопорозом – через 3 года лечения на 62% и 50% соответственно (14). Впервые была показана эффективность интермиттирующего режима приема ибандроната в проспективном исследовании. На фоне ежедневного приема ибандроната, так же как и других бисфосфонатов, наблюдалось ожидаемое снижение костной резорбции и снижение риска переломов. Резидуальные значения на фоне интермиттирующего приема были выше, чем на фоне ежедневного приема, но оставались в пределах пременопаузальных значений (37). Результаты этого исследования показали, что колебания костной резорбции не определяют эффективность в отношении предотвращения переломов, при условии что эти колебания не чрезмерны и происходят в пределах пременопаузального уровня.

ОБЩАЯ ДОЗА БИСФОСФОНАТОВ

Результаты исследования, о котором шла речь выше, также позволили предположить, что для обеспечения оптимальной эффективности общая доза бисфосфонатов должна быть как минимум не ниже, чем общая доза препарата при ежедневном приеме. Для ибандроната эта доза должна составлять 6 мг в год или более. Также в исследовании были получены данные о терапевтических режимах при интермиттирующем приеме ибандроната. Степень снижения риска переломов, хоть и незначительно, отличалась при применении двух различных режимов: она была несколько выше при ежедневном приеме ибандроната. Также было показано, что степень подавления

резидуальной костной резорбции и последующий прирост значений МПК оказались менее выраженными при интермиттирующем режиме, чем при ежедневном приеме (14, 37). Эти результаты согласуются с выводами, полученными при фармакокинетическом/фармакодинамическом моделировании связи между различными режимами перорального приема алендроната и изменениями МПК в отдаленном периоде. Сообщалось, что, несмотря на то что в течение 10 лет лечения дозы при еженедельном приеме терапевтически эквивалентны таковым при ежедневном приеме, более редкое назначение такой же суммарной дозы эквивалентным не является (55). Эти экспериментальные данные, полученные при моделировании, свидетельствуют о том, что для достижения абсолютной эквивалентности ежедневному режиму приема следует назначать более высокие дозы при интермиттирующем режиме введения. Для ибандроната эта гипотеза была подтверждена фармакокинетическим/фармакодинамическим моделированием с использованием данных клинических исследований и затем была проверена клинически (56).

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, пилотном исследовании был изучен эффект ежедневного приема ибандроната на костную резорбцию (57). На основании результатов, полученных в предшествующих исследованиях по интермиттирующему приему ибандроната, данных, полученных при моделировании и вышеупомянутой гипотезы, были исследованы 2 дозы ибандроната – 100 мг и 150 мг ежемесячно (суммарная месячная доза при ежедневном приеме ибандроната составляет 75 мг). Эти две дозы соответствуют годовым кумулятивным дозам ибандроната, примерно равным 7 мг и 11 мг соответственно. Отмечалось дозозависимое снижение костной резорбции, при этом более высокие дозы снижали интенсивность костной резорбции до премепаузального уровня, середины или нижней границы нормы (рисунок 3). Кроме того, характер ответа, за исключением небольших

колебаний, не отличался от такового при ежедневном приеме ибандроната. Аналогичные данные приводятся и в резюме исследования Geusens и соавторов (58).

Таким образом, эта гипотеза была подтверждена фармакодинамически и стала основанием для создания дизайна исследования III фазы, в котором сравнивался режим ежемесячного приема с эффективным ежедневным режимом (59). Его результаты подтвердили, что для оптимальной фармакологической эквивалентности ежедневному режиму месячный перерыв в приеме препарата должен быть компенсирован более высокой суммарной дозой ибандроната. При этом на фоне приема 2,5 мг в день и 100 мг в месяц эффект препарата одинаков и статистически достоверных различий не отмечается (59, 60). Более того, эффект может быть улучшен при применении более высоких доз: как было показано, прием 150 мг ежемесячно в большей степени подавляет костную резорбцию и способствует большему увеличению МПК (59, 60), что может повышать эффективность в отношении профилактики переломов. Vaueг и соавторы ранее сообщали, что более выраженное снижение активности костного изофермента щелочной фосфатазы при ежедневном приеме алендроната ассоциируется с меньшей частотой переломов шейки бедра и других внепозвоночных переломов; данных в пользу того, что эта зависимость между изменением уровня маркеров и риском переломов является нелинейной, не получено. Таким образом, вполне возможно, что для предотвращения таких переломов требуется более выраженное подавление костного метаболизма под действием бисфосфонатов.

Связь между дозой бисфосфонатов и интервалом дозирования также изучалась в клинических исследованиях с применением внутривенных инъекций ибандроната. В одной такой работе изучался эффект 1 мг (4 мг ежегодная системная доза) и 2 мг (8 мг ежегодная системная доза) ибандроната, который вводился внутривенно с интервалом в 3 месяца по сравнению

с плацебо на костный метаболизм и МПК (61). По сравнению с дозой 1 мг, на фоне введения 2 мг отмечалось более выраженное снижение резидуальных значений костной резорбции на 3, 6 и 12-й месяцы лечения. Более того, резидуальные уровни костной резорбции через 3 месяца достигли средних премепаузальных значений и оставались такими на протяжении всего периода лечения. Помимо указанных изменений костной резорбции, через 1 год на фоне введения 2 мг отмечалось значительное повышение МПК в позвонках $5,0\% \pm 4,4\%$ по сравнению с $2,8\% \pm 3,7\%$ ($p < 0,0001$) и в шейке бедра – $2,9\%$ по сравнению с $2,2\%$ ($p < 0,02$). Важно то, что снижение скорости костного метаболизма и прирост МПК на фоне введения 2 мг внутривенно были сопоставимыми с таковыми, достигнутыми через 1 год ежедневного перорального приема, при которых повышение эффективности в отношении предотвращения переломов является доказанным. Данное исследование подтвердило, что изученные ранее дозы ибандроната были недостаточными, а также мысль о том, что для обеспечения адекватной эффективности суммарная годовая системная доза ибандроната должна составлять 6 мг или более (31). Однако снижение костной резорбции в конце трехмесячного периода при использовании 2 мг ибандроната, вводимого внутривенно, не подтвердилось в других исследованиях (53, 61, 62). Таким образом, для обеспечения оптимального ответа на лечение с помощью внутривенного ибандроната необходимо скорректировать либо дозу препарата, либо интервал между его введением. Это общий принцип для внутривенных бисфосфонатов, применимость которого в клинической практике будет определяться переносимостью однократной внутривенной дозы. Для ибандроната это могло быть достигнуто при помощи поддержания стабильной дозы и укорочения интервала между введением доз или увеличения дозы при сохранении прежней частоты введения препарата (каждые 3 ме-



сяца). Следовательно, для дальнейшего исследования были выбраны дозы внутривенного ибандроната – 3 мг каждые 3 месяца и 2 мг каждые 2 месяца. Указанные режимы сравнивались с ежедневным пероральным ежедневным приемом ибандроната в дозе 2,5 мг в день у женщин с остеопорозом. Как и ожидалось, на фоне обоих режимов отмечалось одинаковое подавление костной резорбции, сопоставимое с таковым на фоне ежедневного приема бисфосфонатов (63). Кроме того, при применении внутривенных режимов отмечался достоверно больший прирост МПК (63).

Вместе эти данные позволяют заключить, что для обеспечения оптимального дизайна и эффективности интермиттирующего режима пероральных или внутривенных бисфосфонатов дозу необходимо адаптировать к интервалу между введением препарата. В случае с ибандронатом очевидным является то, что годовая системная доза 4 мг не достаточна, а более высокие дозы обеспечивают лучший ответ. Для стойкого снижения костной резорбции годовая системная доза должна составлять 11-12 мг при интервале между введениями препарата от 1 до 3 месяцев. С учетом различной мощности препаратов из группы бисфосфонатов, эти дозы составляют от 30 мг для алендроната

до 4 мг – для золедроната. В предварительных исследованиях было показано, что при внутривенном введении в течение 1 года эти дозы подавляют костную резорбцию у пациентов с остеопорозом (51, 64). Эти результаты соотносятся с данными о различной антирезорбтивной активности трех бисфосфонатов. Кроме стойкого подавления костной резорбции, внутривенное назначение 30 мг алендроната (7,5 мг в день в течение 4 дней подряд) приводило к повышению МПК на 5% через 1 год. Соответствующая кумулятивная доза перорального алендроната 10 мг в день в течение 1 года составляет около 24 мг при абсорбции 0,65%, то есть на 6 мг ниже. Несмотря на то что пероральной формы золедроната не существует (для сравнения), предполагается, что характер подавления костной резорбции на фоне данного препарата также обеспечивает ему хорошую эффективность в отношении предотвращения переломов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные по ибандронату, обсуждаемые в этой статье, показывают, что эффективность бисфосфонатов в отношении предотвращения переломов определяется степенью снижения костной резорбции (или метаболизма) к концу междозового периода, а не величиной колебаний скорости костной резорбции (при

условии, что эти колебания происходят в пределах нормальных пременопаузальных значений). Вторых, общая доза бисфосфонатов при интермиттирующих режимах должна быть выше, чем кумулятивная доза при ежедневном режиме приема за тот же период. Таким образом, концепция суммарной дозы для одного и того же бисфосфоната, предложенная ранее Bauss и коллегами (65, 66), может использоваться лишь при определенных условиях, описанных в статье. И, наконец, назначение бисфосфонатов в интермиттирующем режиме в адекватной дозе будет в основном зависеть от активности (мощности) препарата и его переносимости, что, в свою очередь, также определяет междозовый интервал. Экстраполировать эти данные на весь класс бисфосфонатов представляется сложным, так как они основаны только на информации об ибандронате. Возможно, что между азотсодержащими бисфосфонатами существуют незначительные различия в способности связываться с костью, которые могут повлиять на их распределение, длительность пребывания в костной ткани и высвобождение из нее (67, 68). Данные различия способны влиять на их фармакодинамику, однако имеющиеся ограниченные данные по другим препаратам из группы бисфосфонатов согласуются с приведенными выше выводами. 

Литература

1. Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J., Minne H.W., Quan H., Bell N.H., et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis // *N Engl J Med*, 1995. 333: 1437-43.
2. Black D.M., Cummings S.R., Karf D.B., Cauley J.A., Thompson D.E., Nevitt M.C., et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures // *Lancet*, 1996. 348: 1535-41.
3. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E., Applegate W.B., Barrett-Connor E., Musliner T.A., et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial // *JAMA*, 1998. 280: 2077-82.
4. Pols H.A., Felsenberg D., Hanley D.A., Stepan J., Munoz-Torres M., Wilkin T.J., et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study // *Osteoporos Int*, 1999. 9: 461-8.
5. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C., Ensrud K., Musliner T., Hochberg M.C., et al. Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial, FIT Research Group // *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85: 4118-24.
6. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K., McKeever C.D., Hangartner T., Keller M., et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial // *JAMA* 1999. 282: 1344-52.
7. Reginster J., Minne H.W., Sorensen O.H., Hooper M., Roux C., Brandi M.L., et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis // *Osteoporos Int*, 2000. 11: 83-91.
8. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D., Zippel H., Bensen W.G., Roux C., et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women // *N Engl J Med*, 2001. 344: 333-40.
9. Cranney A., Wells G., Willan A., Griffith L., Zytaruk N., Robinson V., et al. Metaanalysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women // *Endocr Rev*, 2002. 23: 508-16.
10. Cranney A., Tugwell P., Adachi J., Weaver B., Zytaruk N., Papaioannou A., et al. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Endocr Rev*, 2002. 23: 517-23.
11. Papapoulos S.E., Quandt S.A., Liberman U.A., Hochberg M.C., Thompson D.E. Metaanalysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women // *Osteoporos Int*, 2005. 16: 468-74.
12. Brumsen C., Papapoulos S.E., Lips P., Geelhoed-Duijvestijn P.H., Hamdy N.A., Landman J.O. et al. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomised, placebo-controlled clinical trial with a 2-year extension // *Bone Miner Res*, 2002. 17: 1057-64.
13. McCloskey E., Selby P., Davies M., Robinson J., Francis R.M., Adams J., et al. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study // *J Bone Miner Res*, 2004. 19: 728-36.
14. Chesnut C.H., Skag A., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J.A., Hoiseth A., et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // *J Bone Miner Res*, 2004. 19: 1241-9.
15. Dufresne T.E., Chmielewski P.A., Manhart M.D., Johnson T.D., Borah B. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography // *Calcif Tissue Int*, 2003. 73: 423-32.
16. Recker R., Masarachia P., Santora A., Howard T., Chavassieux P., Arlot M., et al. Trabecular bone microarchitecture after alendronate treatment of osteoporotic Women // *Curr Med Res Opin*, 2005. 21: 185-94.
17. Roschger P., Rinnerthaler S., Yates J., Rodan G.A., Fratzl P., Klaushofer K. Alendronate increases degree and uniformity of miner-

- alization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women // *Bone*, 2001. 29: 185-91.
18. Boivin G.Y., Chavassieux P.M., Santora A.C., Yates J., Meunier P.J. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women // *Bone*, 2000. 27: 687-94.
 19. Borah B., Dufresne T.E., Chmielewski P.A., Johnson T.D., Chines A., Manhart M.D. Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional micro-computed tomography // *Bone*, 2004. 34: 736-46.
 20. Caro J.J., Ishak K.J., Huybrechts K.F., Raggio G., Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice // *Osteoporosis Int*, 2004. 15: 1003-8.
 21. Siris E.S., Harris S.T., Rosen C.J., Barr C.E., Arvesen J.N., Abbott T.A., et al. Adherence to bisphosphonate therapy fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases // *Mayo Clin Proc*, 2006. 81: 1013-22.
 22. Schnitzer T., Bone H.G., Crepaldi G., Adami S., McClung M., Kiel D., et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis // *Aging Clin Exp Res*, 2000. 12: 1-12.
 23. Brown J.P., Kendler D.L., McClung M.R., Emkey R.D., Adachi J.D., Bolognese M.A., et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Calcif Tissue Int*, 2002. 71: 103-11.
 24. Cramer J.A., Amonkar M.M., Hebborn A., Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis // *Curr Med Res Opin*, 2005. 21: 1453-60.
 25. Recker R.R., Gallagher R., MacCosbe P.E. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women // *Mayo Clin Proc*, 2005. 80: 856-861.
 26. Simon J., Lewiecki E., Smith M., Petruschke R.A., Wang L., Palmisano J.J. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study // *Clin Ther*, 2002. 24: 1871-86.
 27. Kendler D., Kung A.W., Fuleihan G.H., Gonzalez Gonzalez J.G., Gaines K.A., Verbruggen N., et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate // *Maturitas*, 2004. 48: 243-51.
 28. Emkey R., Koltum V., Beusterien K., Seidman L., Kivitz A., Devas V., 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 // *Curr Med Res Opin*, 2005. 21: 1895-903.
 29. Harris S.T., Watts N.B., Jackson R.D., Genant H.K., Wasnich R.D., Ross P., et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy // *Am J Med*, 1993. 95: 557-67.
 30. Reginster J.Y., Christiansen C., Roux C., Fechtenbaum J., Rouillon A., Tou K.P. Intermittent cyclic tiludronate in the treatment of osteoporosis // *Osteoporosis Int*, 2001. 12: 169-77.
 31. Recker R., Stakkestad J.A., Chesnut III C.H., Christiansen C., Skag A., Hoiseth A., et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone*, 2004. 34: 890-9.
 32. Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis // *Endocr Rev*, 2000. 21: 115-37.
 33. Reszka A.A., Rodan G.A. Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action // *Mini Rev Med Chem*, 2004. 4: 711-18.
 34. Rogers M.J. New insights into the molecular mechanism of action of Bisphosphonates // *Curr Pharm Res*, 2003. 11: 196-204.
 35. Masarachia P., Weinreb M., Balena R., Rodan G.A. Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones // *Bone*, 1996. 19: 281-90.
 36. Bone H.G., Hosking D., Devogalaer J-P., Tucci J.R., Emkey R.D., Tonino R.P., et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women // *N Engl J Med*, 2004. 350: 1189-99.
 37. Delmas P.D., Recker R.R., Chesnut C.H., Skag A., Stakkestad J.A., Emkey R., et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study // *Osteoporosis Int*, 2004. 15: 792-8.
 38. Mellstrom D.D., Sorenson O.H., Goemaere S., Roux C., Johnston T.D., Chines A.A. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis // *Calcif Tissue Int*, 2004. 75: 462-8.
 39. Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D., Miller P., Thompson D.E., Ross P.D. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with anti-resorptive agents // *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87: 1586-92.
 40. Bauer D.C., Black D.M., Garnero P., Hochberg M., Ott S., Orloff J., et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial // *J Bone Miner Res*, 2004. 19: 1250-8.
 41. Eastell R., Barton I., Hannon R.A., Chines A., Garnero P., Delmas P.D. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate // *J Bone Miner Res*, 2003. 18: 1051-6.
 42. Bone H.G., Adami S., Rizzoli R., Favus M., Ross P.D., Santora A., et al. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment // *Clin Ther*, 2000. 22: 15-28.
 43. Cremers S.C., Pillai G., Papapoulos S.E. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimization of intermittent therapy for osteoporosis // *Clin Pharmacokinet*, 2005. 44: 551-70.
 44. Watts N.B., Harris S.T., Genant H.K., Wasnich R.D., Miller P.D., Jackson R.D., et al. Intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis // *N Engl J Med*, 1990. 323: 73-9.
 45. Thiebaud D., Burckhardt P., Melchior J., Jacques A.F., Schnyder P., Gobelet C. Two years' effectiveness of intravenous pamidronate (APD) versus oral fluoride in osteoporosis occurring in the menopause // *Osteoporosis Int*, 1994. 4: 76-83.
 46. Passeri M., Baroni M.C., Pedrazzoni M., Pioli G., Barbagallo M., Costi D., et al. Intermittent treatment with intravenous 4-amino-1-hydroxybutylidene-1, 1-bisphosphonate (AHBuBP) in the therapy of postmenopausal osteoporosis // *Bone Miner*, 1991. 15: 237-47.
 47. Rossini M., Gatti D., Girardello S., Braga V., James G., Adami S. Effects of two intermittent alendronate regimens in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis // *Bone*, 2000. 27: 119-22.
 48. Braga V., Gatti D., Colapietro F., Battaglia E., Righetti D., Prizzi R., et al. Intravenous intermittent neridronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Bone*, 2003. 33: 342-45.
 49. Ryan P.J., Blake G.M., Davie M., Haddaway M., Gibson T., Fogelman I. Intermittent oral disodium pamidronate in established osteoporosis: a 2 year double-masked placebo-controlled study of efficacy and safety // *Osteoporosis Int*, 2000. 11: 171-6.
 50. Clemmesen B., Ravn P., Zegels B., Taquet A.N., Christiansen C., Reginster J.Y. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis // *Osteoporosis Int*, 1997. 7: 488-95 // *Bone remodelling with intermittent bisphosphonate 857* (www.annrheumdis.com).
 51. Reid I.R., Brown J.P., Burckhardt P., Horowitz Z., Richardson P., Trechsel U., et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density // *N Engl J Med*, 2002. 346: 653-61.
 52. Garnero P., Hausherr E., Chapuy M.C., Marcellini C., Grandjean H., Muller C., et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study // *J Bone Miner Res*, 1996. 11: 1531-8.
 53. Thiebaud D., Burckhardt P., Kriegbaum H., Huss H., Mulder H., Juttman J.R., et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Am J Med*, 1997. 103: 298-307.
 54. Riis B.J., Ise J., Von Stein T., Bagger Y., Christiansen C. Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis // *J Bone Miner Res*, 2001. 16: 1871-8.
 55. Hernandez C.J., Beaupre G.S., Marcus R., Carter D.R. Long-term predictions of the therapeutic equivalence of daily and less than daily alendronate dosing // *J Bone Miner Res*, 2002. 17: 1662-6.
 56. Gieschke R., Reginster J-Y. Successful prediction of biomarker response to oral monthly ibandronate (abstract) // *Osteoporosis Int*, 2004. 15 (suppl. 1): S97.
 57. Reginster J.Y., Wilson K.M., Dumont E., Bonvoisin B., Barrett J. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study // *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90: 5018-24.
 58. Geusens P., Walliser J., Rovayo R., Kung A.W.C., Verbruggen N., Shivaprakash M., et al. Week-by-week effects of monthly ibandronate on biochemical markers of bone resorption: results of a 3-month randomized trial (abstract) // *Calcif Tissue Int*, 2006. 78(suppl. 1): 164.
 59. Miller P.D., McClung M., Macovei L., Stakkestad J.A., Luckey M., Bonvoisin B., et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study // *J Bone Miner Res*, 2005. 20: 1315-22.
 60. Reginster J-Y, Adami S., Lakatos P., Greenwald M., Stepan J.J., Silverman S.L., et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study // *Ann Rheum Dis*, 2006. 65: 654-61.
 61. Adami S., Felsenberg D., Christiansen C., Robinson J., Lorenc R.S., Mahoney P., et al. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months // *Bone*, 2004. 34: 881-9.
 62. Christiansen C., Tanko L.B., Warming L., Moelgaard A., Christgau S., Qvist P., et al. Dose dependent effects on bone resorption and formation of intermittently administered intravenous ibandronate // *Osteoporosis Int*, 2003. 14: 609-13.
 63. Delmas P.D., Adami S., Strugala C., Stakkestad J.A., Reginster J-Y, Falsenberg D. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis // *Arthritis Rheum*, 2006. 54: 1838-46.
 64. Khan S.A., Kanis J.A., Vasikaran S., Kline W.F., Matuszewski B.K., McCloskey E.V. et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis // *J Bone Miner Res*, 1997. 12: 1700-7.
 65. 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: 990-8.
 66. Bauss F., Russell R.G.G. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing // *Osteoporosis Int*, 2004. 15: 423-33.
 67. Nancollas G.H., Tang R., Phipps R.J., Heneman Z., Gulde S., Wu W., et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite // *Bone*, 2006. 38: 628-36.
 68. Papapoulos S.E. Mechanisms of action of bisphosphonates: physical chemistry revisited // *Bone*, 2006. 38: 613-16.