

ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ПЛАНЕ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ НА ФОНЕ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕГО ПРИЕМА БИСФОСФОНАТОВ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИБАНДРОНАТА

S.E. Papapoulos, R.C. Schimmer

(Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland)

Резюме. Бисфосфонаты снижают скорость костной резорбции и костного ремоделирования и при ежедневном приеме уменьшают риск переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Изменения костного ремоделирования в продолжительные периоды между приемами препарата могут быть различными, что по настоящее время свидетельствует о недостаточной эффективности таких режимов в плане предотвращения переломов. Для оценки корреляции между приемом интермиттирующей терапией бисфосфонатами, изменениями костной резорбции и риском переломов мы проанализировали данные рандомизированных клинических исследований ибандроната - бисфосфоната, назначавшегося женщинам с остеопорозом перорально или внутривенно в различных дозировках и с различными интервалами между введением доз. Полученные данные свидетельствуют о том, что степень снижения риска переломов определяется подавлением скорости костной резорбции в конце интервала без приема препарата, а не его колебанием после приема бисфосфонатов, при условии, что эти колебания происходят в пределах, нормальных для пременопаузальных женщин значений. Кроме того, для обеспечения эффективности интермиттирующих режимов приема бисфосфонатов удлинение периода между приемами препарата должно быть компенсировано более высокой кумулятивной дозой. Экстраполяция этих выводов на весь класс препаратов ограничена возможными, хотя бы и небольшими, различиями между основными фармакологическими характеристиками лекарств.

Ключевые слова: бисфосфонаты, ибандронат, костная резорбция, остеопороз, переломы.

Бисфосфонаты широко применяются для лечения постменопаузального остеопороза. При ежедневном приеме они подавляют костную резорбцию и метаболизм костной ткани, увеличивают минеральную плотность кости (МПК), поддерживают или улучшают структурные свойства кости, благодаря чему снижают риск переломов [1 – 19]. Однако ежедневный прием азотсодержащих бисфосфонатов неудобен в связи с необходимостью строго соблюдения инструкций по приему препаратов; кроме того, возможно развитие неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Эти обстоятельства ухудшают приверженность лечению и способны снизить 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]. Увеличение интервала между приемом доз препарата оказалось привлекательным для пациентов [26 – 28]. Однако более ранние попытки назначения бисфосфонатов с частотой меньшей чем один раз в неделю не были успешными в плане снижения риска переломов у пациентов с остеопорозом [29 – 31]. Для изучения механизмов снижения риска переломов при приеме бисфосфонатов с расширенным междозовым интервалом необходимо выявить факторы активности бисфосфонатов в цикле костного ремоделирования. В этой статье мы исследуем эти механизмы с использованием результатов клинических исследований ибандроната - азотсодержащего бисфосфоната, который назначался в различных дозировках и с различными интервалами между введением пациенткам с постменопаузальным остеопорозом.

Костное ремоделирование.

Скелет обновляется на протяжении всей жизни человека: есть данные о том, что в процессе ремоделирования скелет полностью обновляется каждые 10 лет [32]. Это происходит при помощи 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, соот-

ветственно, 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 называется «сопряжение». Жизненные циклы остеокластов и остеобластов различаются: остеокласт живет приблизительно 2 недели, а остеобласт – 3 месяца. Баланс между пулом новых клеток и продолжительностью их жизни очень важен для поддержания костного гомеостаза, а при заболеваниях костей он нарушается. При остеопорозе удлиненный жизненный цикл остеокластов и укороченный жизненный цикл остеобластов ведет к нарушению баланса между резорбцией и формированием новой кости. Этот дисбаланс выражается преобладанием костной резорбции, что сопровождается потерей костной массы и нарушением костной архитектуры. Указанные изменения в итоге 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), остеокальцин и N-терминальный пропептид проколлагена I типа (PINP).

Ежедневный прием бисфосфонатов и костное ремоделирование.

Важнейшим фармакологическим эффектом бисфосфонатов является снижение костной резорбции. Бисфосфонаты захватываются костями 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]. 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 этот процесс происходит медленно, и через 3-6 месяцев после начала лечения процессы ремоделирования протекают с меньшей скоростью. Эти 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 снижению 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 результатов клинических исследований [39] было высказано предположение о том, что снижение скорости костного ремоделирования является важным компонентом эффекта бисфосфонатов в плане предотвращения переломов. Это было доказано на примере алендроната и ризедроната путем анализа индивидуальных данных пациентов, участвовавших в Интервенционном Исследовании по Переломам (Fracture Intervention Trial; FIT) и исследовании «Эффективность Терапии Ризедронатом в плане Позвоночных Переломов» (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy; VERT) [40, 41].

Дозирование бисфосфонатов при их приеме с расширенным интервалом между введением доз. Принципы и вопросы.

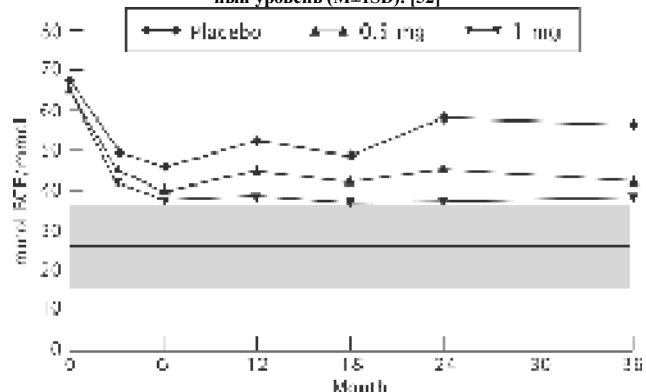
На эффективность и продолжительность действия бисфосфонатов при их назначении с большим интервалом между введением могут влиять несколько факторов. К ним относятся исходная скорость костного метаболизма, степень костной связности и антирезорбтивная активность бисфосфонатов, доза и интервал между введением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

На основании того, что продолжительность жизни остеокласта составляет примерно 2 недели, а бисфосфонаты сохраняются на костной поверхности более длительное время, было высказано предположение о том, 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 показано, что ежедневный и еженедельный режимы приема бисфосфонатов обладают сопоставимыми механизмом действия, а степени подавления костного ремоделирования и повышения МПК не отличаются [22, 23]. Таким образом, ежедневный и еженедельный режимы приема бисфосфонатов фармакологически эквивалентны друг другу, и ранее для обозначения лечения с промежутком между дозированием более 2 недель нами был предложен термин интермиттирующий, или циклический, прием препарата [43].

Более ранние попытки назначения пациентам с остеопорозом бисфосфонатов в интермиттирующем режиме не подтвердили свою эффективность в плане предотвращения переломов. Например, при назначении этидроната перорально 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 снижение 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 интервалом между введением доз в 3 месяца [45–51]. Однако в таких исследованиях 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 плацебоконтролируемом 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 костной 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 (рис. 1) Эти изменения костной резорбции ассоциировались с относительно небольшим увеличением МПК позвонков [3,9% (3,6%, 4,3%) и 4,9% (4,6%, 5,3%) для 0,5 мг и 1,0 мг, соответственно, 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.

Рис. 1. Изменения концентрации NTX в моче у женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших одну 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 [37]. Затемненная область отражает пременопаузальный уровень (M $\pm$ 1SD). [52]



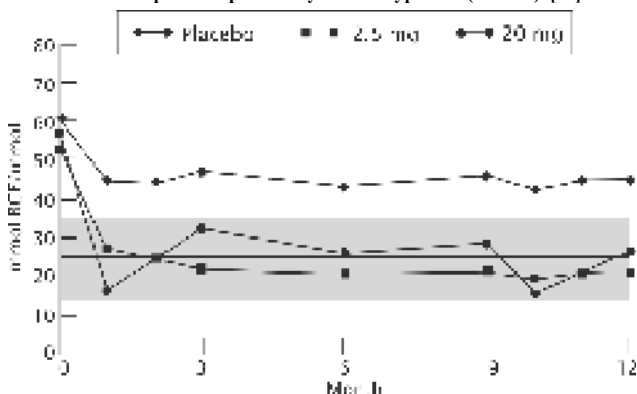
Данное исследование было чрезвычайно важным для дальнейшего понимания факторов эффективности интермиттирующих режимов. Было четко показано, что увеличение МПК, сопоставимое или большее, чем наблюдавшееся при приеме кальцитонина и ралоксифена, не привело к повышению МПК. Это наблюдение подчеркивает решающую роль адекватного снижения костной резорбции в данном процессе. Также возник дополнительный вопрос относительно влияния кратковременного назначения бисфосфонатов. Как указывалось выше, определялись только резидуальные значения маркеров костной резорбции. Однако ранее было показано, что вскоре после внутривенного введения бисфосфонатов (даже при дозах, использованных 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]. Остается вопрос: является ли значительная ве-

личина колебаний уровня костной резорбции причиной неадекватной защиты скелета, или эффективность в плане предотвращения переломов определяется окончательно достигнутым резидуальным значением, или же значение имеют оба фактора? С теоретической точки зрения, интересно будет выявить взаимосвязь между площадью под кривой (ППК) и эффективностью в плане предотвращения переломов интермиттирующих режимов приема препарата, однако для такого анализа недостаточно экспериментальных данных.

Эффективные режимы.

Результаты испытаний ибандроната [31] показали, что прежде чем начинать длительные исследования, необходимо тщательно определить дозу и интервал между дозированием при интермиттирующем режиме. В этих исследованиях планируется, при наличии возможности, сравнивать эффекты с таковыми исследований режимов ежедневного приема с предсказуемыми результатами. Такой подход был применен при исследовании перорального ибандроната. Во II фазе исследования 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; интервал между дозами > 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 проведенном исследовании более частые измерения уровня маркеров костной резорбции обеспечивают получение более полной информации 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 при ежедневном назначении бисфосфонатов данный уровень эффективности являлся ожидаемым (Рис. 2). В группе ин-

Рис. 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 на 1, 2 и 10, 11 месяцы. Адаптировано из [54]. Затемненная область отражает пременопаузальный уровень ($M \pm 1SD$). [52]



термиттирующего 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. Эти изменения в костной резорбции на фоне обоих режимов приема ибандроната сопровождались значительным и эквивалентным повышением МПК позвонков через 2 года. Таким образом, возможным является как достижение эффекта, очень близкого к достигнутому при ежедневном приеме, так и поддержание резидуального уровня костных маркеров в

пределах пременопаузальных значений при интермиттирующем режиме, в данном случае при интервале между дозированием более 2 месяцев. Если предположение о важности связи между снижением скорости костного ремоделирования и эффективностью бисфосфонатов верно, то интермиттирующий режим должен снизить риск переломов у женщин, страдающих остеопорозом. Эта гипотеза была проверена в клиническом исследовании III фазы BONE, где частота переломов позвонков была первичной конечной точкой, по которой определялась эффективность ежедневного и интермиттирующего режимов приема ибандроната, описанных выше [14].

Как 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, задачей которого было ответить на этот вопрос. 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 показывают, что изменения костной резорбции не являются определяющими эффективность в плане предотвращения переломов, при условии, что эти колебания не чрезмерны и происходят в пределах пременопаузального уровня.

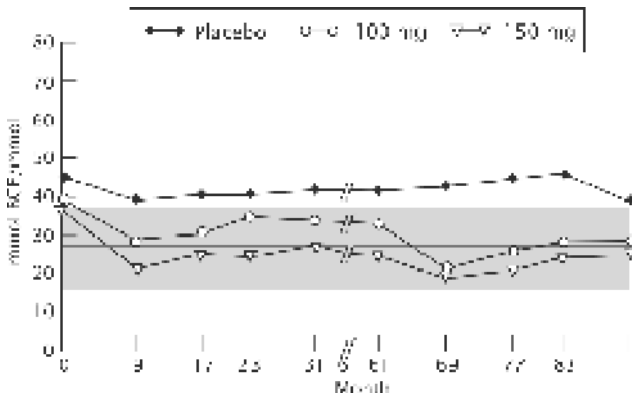
Общая доза бисфосфонатов.

В исследовании, о котором шла речь выше, предполагалось, что для обеспечения оптимальной эффективности общая доза бисфосфонатов, которая назначается с соответствующими интервалами, должна быть не ниже, чем общая доза препарата при ежедневном приеме. Для ибандроната эта доза составляет 6 мг в год или более. Также в исследовании были получены данные о терапевтических режимах при интермиттирующем приеме ибандроната. Степени снижения риска переломов, хоть и незначительно, отличалась при применении двух различных режимов: она была выше при ежедневном приеме ибандроната. Также было показано, что степень подавления резидуальных значений костной резорбции и последующий прирост 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, говорят о том, что для достижения абсолютной эквивалентности ежедневному режиму приема можно назначать более высокие дозы при интермиттирующем режиме введения. Для ибандроната эта гипотеза была подтверждена фармакокинетическим/фармакодинамическим моделированием с использованием данных клинических исследований [56] и затем была проверена клинически.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом пилотном исследовании изучен эффект еженедельного 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 состав-

ляет 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 пременопаузального уровня (Рис. 3). Кроме того, ответ на лечение, за исключе-

Рис. 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 [57]. Затемненная область отражает пременопаузальный уровень ($M \pm 1SD$). [52]



нием небольших колебаний, не отличался от такового при ежедневном приеме ибандроната. Аналогичные данные приводятся и в резюме Geusens и соавт. [58]. Таким образом, эта гипотеза была подтверждена фармакологически и стала основанием для создания дизайна исследования III фазы, в котором сравнивался ежедневный прием 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. Было показано, что прием 150 мг ежемесячно в большей степени подавляет костную резорбцию и способствует увеличению МПК [59,60]. Более выраженное подавление костной резорбции и повышение МПК могут привести к повышению эффективности в плане предотвращения переломов. Bauer и соавторы ранее сообщали, что более выраженное снижение активности костно-специфической щелочной фосфатазы при ежедневном приеме алендроната ассоциируется с меньшей частотой переломов шейки бедра и других внепозвоночных переломов; данных в пользу того, что зависимость между изменением уровня маркеров и риском переломов является нелинейной, не получено. Таким образом, вполне возможно, что для предотвращения таких переломов требуется более выраженное снижение 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-й, 6-й и 12-й месяцы лечения. Более того, резидуальные уровни костной резорбции через 3 месяца достигли средних пременопаузальных значений и оставались такими на протяжении всего периода лечения. Вместе с изменением уровня костной резорбции на фоне введения 2 мг отмечалось значительное повышение МПК позвонков

[5,0±4,4% по сравнению с 2,8±3,7%, $p < 0,0001$] и шейки бедра (2,9% по сравнению с 2,2%, $P < 0,02$) через 1 год. Важно то, что снижение скорости костного метаболизма и прирост МПК на фоне введения 2 мг внутривенно были сопоставимыми с таковыми при пероральном ежедневном приеме, при которых отмечалось повышение эффективности в плане предотвращения переломов. Данное исследование подтвердило, что дозы ибандроната, изученные ранее [31], были субоптимальными, и подтвердило мнение о том, что для обеспечения соответствующей эффективности суммарная годовая системная доза ибандроната должна составлять 6 мг или более. Однако снижение костной резорбции в конце трехмесячного периода при использовании 2 мг внутривенно вводимого ибандроната не подтвердилось в других исследованиях [53,61,62]. Таким образом, для обеспечения оптимального эффекта внутривенного ибандроната необходимо скорректировать либо дозу препарата, либо интервал между введением доз. Применимость в клинической практике этого общего принципа для внутривенных бисфосфонатов была доказана по переносимости одной внутривенной дозы. Для ибандроната это было достигнуто при помощи поддержания стабильной дозы или укорочения интервала между введением доз или увеличения дозы при сохранении прежней частоты введения препарата (каждые 3 месяца). Исходя из этого, для следующего исследования были выбраны дозы внутривенного ибандроната — 3 мг каждые 3 месяца и 2 мг каждые 2 месяца. Исследование проводилось в сравнении с ежедневным пероральным приемом 2,5 мг в день ибандроната у женщин с остеопорозом. Как и ожидалось, на фоне обоих режимов отмечалось одинаковое подавление костной резорбции, сопоставимое со снижением на фоне ежедневного приема бисфосфонатов [63]. Кроме того, при применении внутривенных режимов отмечался значительный прирост МПК [63].

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 является очевидным то, что годовая системная доза 4 мг не достаточна, при этом более высокие дозы обеспечивают лучший ответ. Для значимого снижения костной резорбции годовая системная доза должна составлять 11–12 мг при интервале между введениями препарата в 1–3 месяца. С учетом различной активности препаратов из группы бисфосфонатов, эти дозы составляют от 30 мг для алендроната до 4 мг для золедроната. В предварительных исследованиях было показано, что эти дозы при внутривенном введении в течение 1 года подавляют костную резорбцию у пациентов с остеопорозом [51,64]. Эти результаты соотносятся с данными о различной антирезорбтивной активности трех бисфосфонатов. Кроме подавления костной резорбции, внутривенное назначение 30 мг алендроната (7,5 мг в день в течение 4 дней подряд) привело к повышению МПК на 5% через 1 год. Кумулятивная доза перорального алендроната (10 мг в день) через 1 год 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 эта модель подавления костной резорбции также обеспечивает хорошую эффективность препарата в плане предотвращения переломов.

Заключение. Данные по ибандронату, приведенные в этой статье, показывают, что эффективность бисфосфонатов в плане предотвращения переломов определяется степенью снижения костной резорбции (или метаболизма) к концу периода без приема препарата, а не величиной колебаний скорости костной резорбции (при том что эти колебания происходят в пределах пременопаузального уровня). Во-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. И, наконец, назначение бисфосфонатов в интермиттирующем режиме в соответствующей дозе будет в основном зависеть от активности препарата и его переносимости, а в последующем это определит интервал между введениями препарата. Экстраполировать эти данные на весь класс бисфосфонатов сложно, 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, связывание и высвобождение из кости [67,68]. Подобные различия способны изменять их фармакодинамику. Однако имеющиеся ограниченные данные по другим препаратам из группы бисфосфонатов согласуются с приведенными выше выводами.

ЛИТЕРАТУРА

- Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 1437–1443.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1535–1541.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, 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. – Vol. 280. – P. 2077–2082.
- Polis HA, Felsenberg D, Hanley DA, 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. // Osteoporosis Int. – 1999. – Vol. 9. – P. 461–468.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, 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. – Vol. 85. – P. 4118–4124.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risendronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. // JAMA. – 1999. – Vol. 282. – P. 1344–1352.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risendronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. // Osteoporosis Int. – 2000. – Vol. 11. – P. 83–91.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 333–340.
- Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. // Endocr Rev. – 2002. – Vol. 23. – P. 508–516.
- Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. Meta-analysis of risendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. // Endocr Rev. – 2002. – Vol. 23. – P. 517–523.
- Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. // Osteoporosis Int. – 2005. – Vol. 16. – P. 468–474.
- Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, et al. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomised, placebo-controlled clinical trial with a 2-year extension. // J Bone Miner Res. – 2002. – Vol. 17. – P. 1057–1064.
- McCloskey E, Selby P, Davies M, 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. – Vol. 19. – P. 728–736.
- Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. // J Bone Miner Res. – 2004. – Vol. 19. – P. 1241–1249.
- Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, et al. Risendronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. // Calcif Tissue Int. – 2003. – Vol. 73. – P. 423–432.
- Recker R, Masarachia P, Santora A, et al. Trabecular bone microarchitecture after alendronate treatment of osteoporotic women. // Curr Med Res Opin. – 2005. – Vol. 21. – P. 185–194.
- Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, et al. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. // Bone. – 2001. – Vol. 29. – P. 185–191.
- Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. // Bone. – 2000. – Vol. 27. – P. 687–694.
- Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, Johnson TD, Chines A, Manhart MD. Risendronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. // Bone. – 2004. – Vol. 34. – P. 736–746.
- Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. // Osteoporosis Int. – 2004. – Vol. 15. – P. 1003–1008.
- Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, 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. – Vol. 81. – P. 1013–1022.
- Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, 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. – Vol. 12. – P. 1–12.
- Brown JP, Kendler DL, McClung MR, et al. The efficacy and tolerability of risendronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. // Calcif Tissue Int. – 2002. – Vol. 71. – P. 103–111.
- Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. // Curr Med Res Opin. – 2005. – Vol. 21. – P. 1453–1460.
- Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. // Mayo Clin Proc. – 2005. – Vol. 80. – P. 856–861.
- Simon J, Lewiecki E, Smith M, et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomised, open-label, crossover study. // Clin

- Ther. – 2002. – Vol. 24. – P. 1871–1886.
- Kendler D, Kung AW, Fuleihan Gel-H, et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate. // Maturitas. – 2004. – Vol. 48. – P. 243–251.
- Emkey R, Koltum W, Beusterien K, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, crossover trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis. // Curr Med Res Opin. – 2005. – Vol. 21. – P. 1895–1903.
- Harris ST, Watts NB, Jackson RD, 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. – Vol. 95. – P. 557–567.
- Reginster JY, Christiansen C, Roux C, et al. Intermittent cyclic tiludronate in the treatment of osteoporosis. // Osteoporosis Int. – 2001. – Vol. 12. – P. 169–177.
- Recker R, Stakkestad JA, Chesnut III CH, et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. // Bone. – 2004. – Vol. 34. – P. 890–899.
- Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. // Endocr Rev. – 2000. – P. 21. – P. 115–137.
- Reszka AA, Rodan GA. Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action. // Mini Rev Med Chem. – 2004. – Vol. 4. – P. 711–718.
- Rogers MJ. New insights into the molecular mechanism of action of bisphosphonates. // Curr Pharm. Res. – 2003. – Vol. 11. – P. 196–204.
- Masarachia P, Weinreb M, Balena R, Rodan GA. Comparison of the distribution of 3Halendronate and 3H-Etidronate in rat and mouse bones. // Bone. – 1996. – Vol. 19. – P. 281–290.
- Bone HG, Hosking D, Devogalaer J-P, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. // N Engl J Med. – 2004. – 350. – P. 1189–1199.
- Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, 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. – Vol. 15. – P. 792–798.
- Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risendronate in women with postmenopausal osteoporosis. // Calcif Tissue Int. – 2004. – Vol. 75. – P. 462–468.
- Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 1586–1592.
- Bauer DC, Black DM, Garnero P, 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. – Vol. 19. – P. 1250–1258.
- Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risendronate. // J Bone Miner Res. – 2003. – Vol. 18. – P. 1051–1056.
- Bone HG, Adams S, Rizzoli R, et al. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. // Clin Ther. – 2000. – Vol. 22. – P. 15–28.
- Cremer SCLM, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimization of intermittent therapy for osteoporosis. // Clin Pharmacokinet. – 2005. – Vol. 44. – P. 551–570.
- Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. // N Engl J Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 73–79.
- Thiebaud D, Burckhardt P, Melchior J, et al. Two years' effectiveness of intravenous pamidronate (APD) versus oral fluoride in osteoporosis occurring in the menopause. // Osteoporosis Int. – 1994. – Vol. 4. – P. 76–83.
- Passeri M, Baroni MC, Pedrazzoni M, et al. Intermittent treatment with intravenous 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonate (AHBtBP) in the therapy of postmenopausal osteoporosis. // Bone Miner. – 1991. – Vol. 15. – P. 237–247.
- Rossini M, Gatti D, Girardello S, et al. Effects of two intermittent alendronate regimens in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. // Bone. – 2000. – Vol. 27. – P. 119–122.
- Braga V, Gatti D, Colapietro F, et al. Intravenous intermittent neridronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. // Bone. – 2003. – Vol. 33. – P. 342–345.
- Ryan PJ, Blake GM, Davie M, et al. Intermittent oral disodium pamidronate in established osteoporosis: a 2 year double-masked placebo-controlled study of efficacy and safety. // Osteoporosis Int. – 2000. – Vol. 11. – P. 171–176.
- Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, et al. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risendronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. // Osteoporosis Int. – 1997. – Vol. 7. – P. 488–495.
- Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 653–661.
- Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. // J Bone Miner Res. – 1996. – Vol. 11. – P. 1531–1538.
- Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. // Am J Med. – 1997. – Vol. 103. – P. 298–307.
- Riis BJ, 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. – Vol. 16. – P. 1871–1878.
- Hernandez CJ, Beaupre GS, Marcus R, Carter DR. Long-term predictions of the therapeutic equivalence of daily and less than daily alendronate dosing. // J Bone Miner Res. – 2002. – Vol. 17. – P. 1662–1666.
- Gieschke R, Reginster J-Y. Successful prediction of biomarker response to oral monthly ibandronate. // Osteoporosis Int. – 2004. – Vol. 15(Suppl 1). – S97.
- Reginster JY, Wilson KM, 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. – Vol. 90. – P. 5018–5024.
- Geusens P, Walliser J, Rovayo R, et al. Week-by-week effects of monthly ibandronate on biochemical markers of bone resorption: results of a 3-month randomized trial. // Calcif Tissue Int. – 2006. – Vol. 78(suppl 1). – S.164.
- Miller PD, McClung M, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. // J Bone Miner Res. – 2005. – Vol. 20. – P. 1315–1322.
- Reginster J-Y, Adams S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. // Ann Rheum Dis. – 2006. – Vol. 65. – P. 654–661.
- Adams S, Felsenberg D, Christiansen C, et al. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. // Bone 2004. – Vol. 34. – P. 881–889.
- Christiansen C, Tanko LB, Warming L, et al. Dose dependent effects on bone resorption and formation of intermittently administered intravenous ibandronate. // Osteoporosis Int. – 2003. – Vol. 14. – P. 609–613.
- Delmas PD, Adams S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54. – P. 1838–1846.
- Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. // J Bone Miner Res. – 1997. – Vol. 12. – P. 1700–1707.
- Bauss F, Wagner M, Hothorn LH. Total administered dose of ibandronate determines its

effects on bone mass and architecture in ovariectomized aged rats. // J Rheumatol. – 2002. - Vol.29. – P.990–998.
66. Bauss F, Russell RGG. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. // Osteoporosis Int. – 2004. - Vol. 15. – P. 423–433.

67. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. // Bone. -2006. - Vol. 38. – P. 628–636.
68. Papapoulos SE. Mechanisms of action of bisphosphonates: physical chemistry revisited. // Bone. – 2006. - Vol.38. – P. 613–616.

CHANGES IN BONE REMODELING AND ANTIFRACTURE EFFICACY OF INTERMITTENT BISPHOSPHONATE THERAPY: IMPLICATIONS FROM CLINICAL STUDIES WITH IBANDRONATE

S.E. Papapoulos, R.C. Schimmer

(Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel Switzerland)

Bisphosphonates reduce the rate of bone resorption and bone remodeling, and when given daily they decrease the risk of fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Changes in bone remodeling following bisphosphonate administration at extended drug-free intervals follow a different pattern that can account for the lack, up until recently, of significant antifracture efficacy of such regimens. To explore the relationship between intermittent bisphosphonate therapy, changes in bone resorption and fracture risk, we examined data from randomized clinical studies with ibandronate, a bisphosphonate that has been given orally or intravenously at different doses and variable time intervals to women with osteoporosis. Available data show that the magnitude of the reduction of the rate of bone resorption at the end of the drug-free interval rather than the pattern of its fluctuation following bisphosphonate administration determine antifracture efficacy, provided that these fluctuations occur within the range of values of premenopausal women. In addition, for the design of an efficacious intermittent regimen with bisphosphonate, prolongation of the drug-free interval beyond two weeks should be compensated by a dose higher than the cumulative daily dose during this period. Generalization of these conclusions to the whole class is limited by potential subtle differences in basic pharmacological properties of bisphosphonates.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© НАСОНОВ Е.Л. – 2007

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: АКЦЕНТ НА ИНФЛИКСИМАБ И РИТУКСИМАБ

Е.Л. Насонов

(ГУ Институт ревматологии РАМН, г. Москва, директор – акад. РАМН, д.м.н., проф. Е.Л. Насонов)

Резюме: Представлен анализ современной литературы по проблеме применения антител к фактору некроза опухоли-альфа и поверхностным рецепторам В-лимфоцитов в лечении больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антитела к ФНО-α, моноклональные антитела к поверхностным рецепторам В-лимфоцитов, инфликсимаб, ритуксимаб.

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний человека, которое в отсутствие эффективной терапии приводит к быстрой инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [16, 19]. Однако в последние годы взгляд на РА как на потенциально неизлечимое и прогностически неблагоприятное заболевание пересматривается [1,3]. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики РА, что позволяет начинать активную терапию в дебюте болезни, и разработкой нового класса базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), так называемых «генно-инженерных биологических агентов», которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА [3]. Это послужило основанием для формирования концепции «окна возможности» (window of opportunity) - периода времени в дебюте болезни, в течение которого терапия БПВП оказывает максимальный противовоспалительный и антидеструктивный эффект и в целом улучшает прогноз у пациентов с РА [4,5,30].

Напомним, что ведущим патофизиологическим механизмом РА является необратимый деструктивный воспалительный процесс, поражающий большинство суставов и приводящий к развитию инвалидности. Благоприятный эффект раннего назначения БПВП (в первую очередь метотрексата) в отношении прогрессирования деструкции суставов при РА подтвержден в серии контролируемых исследований и их метаанализе [6,8,12,15,24,26-29,32,35,43,44,46,48]. Однако продолжает оставаться неясным, как долго сохраняются клинические преимущества

раннего назначения «стандартных» БПВП (по сравнению с «поздним»), которые особенно очевидны в первые 1-2 года от начала терапии. Особый интерес представляют материалы исследования NOAR (Norfolk Arthritis Register). В этом проспективном популяционном исследовании, в которое вошли пациенты, впервые заболевшие артритом [8,45], были получены на первый взгляд парадоксальные результаты. Через 5 лет наблюдения оказалось, что у пациентов, которым БПВП были назначены рано (группа 1), прогрессирование деструкции суставов было более выражено, чем у пациентов, которые не получали БПВП или которым БПВП были назначены «поздно» - в среднем через 12 мес от начала болезни (группа 2). Однако при более детальном анализе полученных результатов было установлено, что пациенты группы 2 имели менее «тяжелое» течение болезни, чем в группы 1. С поправкой на показатели «тяжести» заболевания (возраст начала болезни, пол, длительность утренней скованности, титры ревматоидного фактора, концентрация С-реактивного белка (СРБ), число болезненных и припухших суставов и значения индекса (HAQ), раннее (<6 мес) назначение БПВП ассоциировалось с более благоприятным исходом у пациентов с «тяжелым» РА, в то время у пациентов с «умеренно тяжелым» РА время назначения БПВП в меньшей степени влияло на прогрессирование деструкции суставов, по данным рентгенологического исследования в динамике. Кроме того, «раннее» назначение БПВП имело преимущество перед «поздним» (в отношении прогрессирования деструкции суставов через 5 лет наблюдения) у пациентов, у которых до назначения терапии отсутствовали эрозии в суставах.