РОЛЬ И МЕСТО БИСФОСФОНАТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА

10-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЕНДРОНАТА (ФОСАМАКСА)

Обзор литературы

И.И. ДЕДОВ, Л.Я. РОЖИНСКАЯ, Ж.Е. БЕЛАЯ

Эндокринологический научный центр РАМН (директор – академик РАН и РАМН, профессор И.И. Дедов)

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) – многофакторное, широко распространенное заболевание, своевременная профилактика и лечение которого могут предотвратить значительное количество переломов костей. Несмотря на большое количество препаратов для профилактики и лечения ОП, зарегистрированных в различных странах, наибольшее распространение к настоящему времени получили бисфосфонаты (БФ). Все клинические руководства по ведению ОП, опубликованные к 2004 г. [7, 8, 40, 45, 46, 47, 74], рассматривают БФ как препараты первой линии прежде всего для лечения установленного остеопороза и для предотвращения переломов костей, так как накоплен длительный опыт и огромный клинический материал, доказавший эффективность ряда БФ в профилактике переломов и их безопасность при многолетнем лечении. В настоящем обзоре рассмотрены результаты наиболее масштабных и длительных исследований БФ для лечения постменопаузального (ПМО), стероидного ОП и ОП у мужчин, проведена сравнительная характеристика эффективности различных БФ, представлены данные по возможности сочетания БФ с другими препаратами для лечения ОП.

Химическая структура и фармакокинетика

БФ – давно известный класс химических веществ, они являются стабильными аналогами пирофосфата, в котором связь Р-О-Р заменена на Р-С-Р. Это объясняется тем, что связь Р-О-Р нестабильна и гидролизуется фосфатазами, а Р-С-Р резистента к их действию [32]. БФ имеют выраженное сродство к кристаллам фосфата кальция. Подобно пирофосфату, БФ абсорбируются в пространства внутри гидроксиапатита-кристаллической решетки кости. Благодаря этому свойству БФ прочно связываются с костными структурами, длительно задерживаясь в них (10 лет и, возможно, больше), высвобождаясь с поверхности костного минерала из мест, омывающихся внеклеточной жидкостью. Но главные их свойства – менять скорость ремоделирования костной ткани – обусловлены преимущественным отложением БФ в местах активации резорбции и костеобразования. Помимо замены атома кислорода на атом углерода БФ характеризуются наличием двух цепей (радикалов), одна из которых – гидроксильная группа, обеспечивающая прочное связывание БФ с кристаллами костного минерала, а другая отвечает за индивидуальные свойства БФ и их действие на костные клетки [68]. БФ 1-го поколения характеризуются CH_3 радикалом (этидронат), атомом хлора (клодронат) или серы (тилудронат) в боковой цепи. Из этой группы соединений для терапии ОП применяется этидронат. Аминосодержащие БФ (БФ 2-го поколения) представлены алендронатом, памидронатом и ибандронатом. БФ с аминогруппой в конце боковой цепи значительно активнее этидроната и клодроната. Наиболее широко во всем мире для лечения ОП используется алендронат (АЛ), имеются данные по использованию ибандроната. Циклические БФ – препараты 3-го поколения – также очень активны: пиридинил-производное БФ – ризедронат зарегистрирован для лечения ОП во многих странах, а имидазол-производный БФ – золедронат активно изучается для применения при ОП. В России для лечения ОП зарегистрированы алендронат (фосамакс) и калий-натриевая соль этидроновой кислоты – ксидифон. Клодронат, памидронат, ибандронат и золендронат в России пока зарегистрированы только для лечения костных метастазов, как антиостеолитическая терапия.

Все БФ характеризуются низким всасыванием в желудочно-кишечном тракте (от 1 до 10% от перорально введенного БФ), которое несколько выше у молодых, значительно снижается при приеме с пищей, особенно с железо- и кальцийсодержащими продуктами, цитрусовыми соками, кофе [32]. От 20 до 60% абсорбированного БФ откладывается в костной ткани, остальное выводится с мочой [53]. БФ также могут откладываться и в других органах, таких, как желудок, печень и селезенка, что существенно только при назначении больших доз и быстром внутривенном введении. Период полужизни БФ у человека около 2 часов. Скорость проникновения в кость велика и сопоставима с действием кальция и фосфата. Наибольшее отложение БФ происходит в местах образования новой кости. Однако ряд исследований показал, что по крайней мере для алендроната характерно отложение и в местах скопления активных остеокластов [72]. Соотношение включения БФ в костеобразующие или костно-резорбирующие пространства зависит от количества БФ и их структуры. Однажды встроенные в скелет, БФ в большей части неактивны, но могут активизироваться только тогда, когда инкорпорированы в разрушающуюся в процессе ремоделирования кость [53]. Так как БФ медленно выделяются в процессе резорбции кости, их период полураспада будет больше, чем длительность фазы покоя данного участка скелета. Возможно, что часть БФ остается в организме человека в течение всей его дальнейшей жизни.

Механизм действия БФ при остеопорозе

БФ являются активными ингибиторами костной резорбции, что было показано в многочисленных исследованиях как in vitro, так и in vivo. Хотя полностью природа этого эффекта не раскрыта, имеются убедительные данные по основным позициям [32]:

- БФ замедляют превращение предшественников остеокластов в активные остеокласты путем влияния на остеобласты;
- БФ подавляют активность зрелых остеокластов посредством поглощения ими бисфосфонатсодержащего минерала или воздействием больших концентраций БФ, которые откладываются под остеокластами;

- БФ могут вызывать ранний апоптоз остеокластов или их токсическую деструкцию.

Таким образом, БФ угнетают процессы обмена в остеокластах, тормозят активность лизосомальных ферментов, фосфатаз, протеиназ, вызывают разрушение цитоскелета и повреждение “гофрированного” края остеокластов, с помощью которого они прикрепляются к поверхности кости и ее резорбируют. Индуцированное БФ подавление костной резорбции также снижает активность костеобразования, но в меньшей степени, чем костеразрушение, и таким образом сохраняется положительный костный баланс. Антирезорбтивный эффект БФ зависит от выраженности их сродства к гидроксиапатиту и от степени взаимодействия с рецепторными комплексами в клетках-мишенях [32]. По данным разных исследователей [10, 32, 58, 62, 68], активность различных БФ по отношению к этидронату, активность которого условно принята за единицу, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная активность различных БФ

Бисфосфонаты	Активность	Средние дозы при лечении ОП
Этидронат	1	400 мг 2 недели 1 раз в 3 мес.
Тилудронат Клодронат	5 10	100 мг ежедневно 400 мг 30 дней каждые 3 мес.
Памидронат	100	150 мг ежедневно, 30 мг внутривенно 1 раз в 3 мес.
Алендронат	500–1000	10 мг ежедневно, 70–1 раз в неделю
Ризедронат	500–2000	5 мг ежедневно, 35–1 раз в неделю
Ибандронат	1000–4000	2,5 мг ежедневно, 100 мг 1 раз в 1 мес., 1–2 мг внутривенно 1 раз в 3 мес.
Золендронат	10000	4 мг внутривенно 1 раз в 12 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЛ (ФОСАМАКСА) ПРИ ОП

В данном обзоре в основном будут приведены работы, удовлетворяющие требованиям доказательной медицины и критериям эффективности антиостеопоротических препаратов. Это длительные, с большой статистической мощностью (то есть большим количеством пациентов, включенных в исследования), рандомизированные, плацебо-контролируемые клинические исследования, главной конечной точкой которых являлась величина снижения новых переломов костей или снижение степени риска. Применены и другие показатели, оцениваемые в процессе исследования, такие, как динамика маркеров костной резорбции и костеобразование и изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в позвонках (L_1–L_4), шейке бедра (ШБ), по общему показателю бедра (ОПБ) и по программе “Все тело – Whole body”. Также важными, полученными в процессе исследований, являются данные по безопасности и частоте побочных и нежелательных явлений при назначении БФ. Наиболее объективные данные по эффективности того или иного препарата или группы препаратов, как правило, публикуются в систематических обзорах или метаанализе нескольких исследований. В этом обзоре будут приведены результаты метаанализа эффективности алендроната для лечения и профилактики постменопаузального остеопороза [25]. Авторы проанализировали 358 статей и абстрактов. Из них отобрано 11 исследований, в которые было включено 12 855 женщин в постменопаузе, из них 5 561 получала плацебо. Два исследования имели профилактическую направленность [44, 55]. Остальные 9 посвящены применению АЛ при установленном постменопаузальном остеопорозе [6, 12, 18, 20, 22, 26, 38, 52, 63].

Постменопаузальный ОП

Влияние на МПКТ

Эффекту АЛ на МПКТ посвящено очень большое количество исследований длительностью более года. В наиболее ранних крупных исследованиях с однотипным дизайном [27, 77], включавших в себя соответственно 516 и 478 пациенток, показано достоверное по сравнению с группой плацебо повышение МПКТ на фоне 3 лет лечения 10 мг АЛ L_1–L_4, ШБ, большом вертеле, во всем теле на 9,6%, 4,7%, 7,4% и 1,6% соответственно [77] и на 7,4%, 5,5%, 7,2% соответственно в исследовании Devogelaer JP и соавт. [27]. В этих работах не было выявлено достоверного повышения МПКТ только в лучевой кости. В исследование FOSIT [63] было включено 1908 женщин в постменопаузе с остеопорозом, получавших ежедневно в течение 12 месяцев 10 мг АЛ (950) или плацебо (958). Все пациентки получали 500 мг кальция. Через год в группе АЛ МПКТ была достоверно больше, чем у пациенток с плацебо, на 4,9% в позвонках, на 2,4% в ШБ, на 3% по ОПБ, ($p<0,001$). В России был проведен ряд небольших открытых исследований [1, 2, 3]. в которых за 12 мес. терапии АЛ (фосамаксом) в дозе 10 мг ежедневно был получен существенный прирост МПКТ у женщин с постменопаузальным остеопорозом: в поясничных позвонках от 5,08% до 8,2%; в ШБ – от 2,12% до 3,61%; по ОПБ – от 2,92% до 3,23%, что согласуется с данными крупных многоцентровых клинических исследований.

Таблица2

План 7-летнего исследования по профилактике ОП [71]

Группы	Слепое исслед. 1–3 годы	Открытое иссл. 4–5 годы	Слепое исслед. 6–7 годы
А	АЛ 5 мг n=88	АЛ 5 мг n=52	АЛ 5 мг (26) или ПЛ (15)
А	АЛ 10 мг n=88	АЛ 5 мг n=55	АЛ 5 мг (29) или ПЛ (14)
Б	АЛ 20/5 мг n=89	Без лечения n=50	Без лечения n=50

Примечания: АЛ – алендронат, ПЛ – плацебо; пациенты из группы Б получали 20 мг АЛ 2 года, а на 3 году – ПЛ.

Все выше приведенные работы сообщали о результатах применения АЛ от 1 до 3 лет. К настоящему времени накоплен более длительный опыт использования АЛ. Так, в исследовании PN Sambrook и соавт. [71], проанализированы результаты 7-летнего применения алендроната для профилактики ОП. Были включены женщины в постменопаузе с МПКТ ниже -2,0 по Т-критерию в позвонках. Дизайн исследования приведен в табл. 2.

Наиболее существенным за 7 лет прирост МПКТ в поясничных позвонках был в группе АЛ 10/5/5 мг – 4,1% ($p<0,001$). У пациенток на схемах терапии 10/5/ПЛ и 5/5/5 повышение МПКТ составило

3,7 и 2,7% соответственно (p<0,05). В группе 5/5/ПЛ прирост МПКТ на 1,4% оказался недостоверным. В шейке бедра во всех группах к 7 годам не было достоверного повышения МПКТ, а у пациенток, лечившихся по схеме 5/5/ПЛ, наблюдалось достоверное снижение МПКТ от исходных величин на 4,8%. В противоположность этим данным отмечено достоверное увеличение МПКТ в большом вертеле за 7 лет лечения на 3,3–4,2%, за исключением женщин группы 5/5/Пл. У пациенток, получавших 2 года 20 мг АЛ, 1 год ПЛ и последующие годы находившиеся без лечения, наблюдалась следующая динамика МПКТ: за 2 года повышение МПКТ в позвонках на 5,6%, затем постепенное снижение МПКТ к 7 годам на 2,9% (но от исходного сохранялся прирост МПКТ около 3%); в шейке бедра, большом вертеле и всем теле снижение МПКТ от 2-летнего прироста составило соответственно 2,8, 1,7 и 2,9%. Таким образом, длительное и постоянное применение АЛ в дозе 5–10 мг без прерывания лечения дает устойчивый эффект в отношении прироста МПКТ и профилактики ОП. Прекращение приема АЛ после 2–5-летнего приема ведет к медленному снижению МПКТ, но сохраняет ее на значениях выше исходных (до лечения).

В 2004 г. опубликованы данные по 10-летнему применению АЛ у женщин в постменопаузе с ОП [19]. За основу были взяты два 3-летних исследования с одинаковым дизайном, в которые было включено 994 женщины [27, 57, 77], в них было убедительно показано повышение МПКТ во всех измеряемых точках (данные по этим работам см. выше). План 10-летнего исследования представлен на рис. 1. На рис. 2 показана динамика МПКТ в позвонках в основных группах этого исследования. Максимальный прирост МПКТ наблюдался у женщин, принимавших 10 мг АЛ 10 лет (13,7%), меньший, но достоверный эффект получен у пациенток, получавших 5 мг (9,3%). У лиц, лечившихся первые 2 года 20 мг АЛ, на 3–5 годах – 5 мг, и на 6–10 годах – плацебо, сохранялся прирост МПКТ, достигнутый к 5 году лечения (+9,3%), в течение 6–10 годов исследования. В проксимальных отделах бедра (рис. 3) максимальный прирост МПКТ наблюдался также в группе принимавших 10 мг (+6,7% к 10 годам лечения). У пациенток, закончивших лечение через 5 лет, в это время увеличение МПКТ составило от 4,9% от исходного, а к 10 годам – 3,4%, то есть за 5 лет без приема АЛ отмечено незначительное снижение МПКТ. Примерно такая же картина наблюдалась у женщин, 10 лет принимавших 5 мг: максимальный прирост МПКТ – через 3 года лечения, к 10 годам – повышение МПКТ в бедре составило 2,9%. Таким образом, после 5 лет непрерывного применения АЛ у женщин с ОП прекращение лечения не ведет, как это наблюдалось при терапии эстрогенами, к значительному снижению МПКТ [23, 33, 54]. 10-летнее применение АЛ дозозависимым путем повышает МПКТ как в позвонках, так и в проксимальных отделах бедренной кости.

Метаанализ эффективности АЛ для лечения ОП у женщин в постменопаузе [35] продемонстрировал достоверное повышение МПКТ во всех измеренных областях скелета при приеме алендроната в дозе 5 мг и выше. Выраженность прироста МПКТ зависит от дозы и длительности применения и не зависит от исходной МПКТ, то есть от профилактического или лечебного воздействия. Только при оценке МПКТ всего тела наблюдался более выраженный эффект при остеопении, чем при ОП.

ОП – хроническое заболевание, требующее длительного, а иногда и пожизненного лечения. Для получения устойчивого эффекта от лечения очень важными являются правильное выполнение указаний врача и приверженность пациента к лечению – высокая комплаентность. Улучшение комплаентности напрямую связано с уменьшением кратности приема лекарственного препарата, особенно при многолетнем лечении и у пожилых людей. С этой целью для ряда бисфосфонатов созданы пролонгированные формы. Что касается АЛ, то опубликованы данные двухлетнего исследования по применению фосамакса 70 мг – 1 раз в неделю [67, 73]. Наблюдали 3 группы пациентов с постменопаузальным ОП (Т-критерий от -2,5 SD и ниже в позвонках или шейке бедра): 1 группа – 519 женщин, получавших АЛ 70 мг 1 раз в неделю; 2 группа – 369 пациенток, получавших 35 мг 2 раза в неделю; 3 группа – 370 женщин, принимавших 10 мг АЛ ежедневно. Пациентки всех групп получали 500 мг кальция и 200 мг витамина D. Через 12 мес. во всех группах наблюдалось почти одинаковое увеличение МПКТ в позвонках на 5,1; 5,2; 5,4% соответственно (рис. 4). Также не различался в 1 и 3 группах прирост МПКТ в проксимальных отделах бедренной кости и по программе “Все тело”. К настоящему времени практические врачи назначают преимущественно фосамакс 70 мг 1 раз в неделю. Это значительно повышает приверженность пациентов к длительному лечению, что убедительно было показано в работе Simon J.A. и соавт. [76].

Влияние АЛ на биохимические маркеры костного обмена и параметры гистоморфометрического исследования

В большинстве исследований эффективности АЛ при ОП авторы изучали его влияние на показатели как костеобразования, так и резорбции, которые снижались в процессе лечения [11, 17, 27, 77].

Как известно, биохимические маркеры костного ремоделирования являются наиболее ранними, хотя и суррогатными показателями ответа на антирезорбтивную терапию. В исследовании Bone и соавт. [17], изучавших эффективность малых доз АЛ (от 1 мг до 5 мг) у 354 пожилых женщин с ОП, было показано дозозависимое снижение как маркеров резорбции (экскреции дезоксипиридинолина по отношению к креатинину – ДПИД/кр, N-концевого телопептида – NTx), так и показателей костеобразования (костной щелочной фосфатазы – КЩФ и остеокальцина – ОК). К 24 месяцам отмечено на дозе 5 мг достоверное снижение ДПИД/ кр на 29,4%, NTx – на 66,5%, КЩФ – на 24,8%, ОК – на 45,2%. По времени снижение маркеров резорбции происходило раньше и более существенно, чем маркеров костеобразования, что отражало снижение ремоделирующей активности и улучшение костного баланса. При лечении АЛ в дозе 5 мг выявлена достоверная корреляция между приростом МПКТ в поясничных позвонках и исходными значениями КЩФ и ДПИД/кр. Однако дальнейший анализ показал, что магнитуда изменений маркеров под влиянием АЛ не является предиктором динамики МПКТ. В этом же исследовании у 104 женщин изучена динамика гистоморфометрических показателей через год и у 83 – через 2 года. В сравненнии с плацебо отмечены признаки снижения интенсивности костного обмена, увеличение минерализующихся поверхностей.

В работах Devogelaer J.P. и Tucci J.R. [27, 77], (лечение 994 женщин), а также в исследовании FOSIT [63] показало, что АЛ в дозе от 5 до 20 мг ежедневно снижал достоверно к 3 месяцу показатели костной резорбции, а к 6 месяцу – костеобразования до преме-

Таблица 3

Нежелательные явления (НЯ) со стороны ЖКТ на терапии АЛ в сравнении с плацебо [12]

Общее число НЯ	Плацебо 402 (40,4%)	АЛ 422 (41,3%)	p 0,67
Диспепсия	158 (15,7%)	155 (15,2%)	0,76
Боль в животе	98 (9,8%)	121 (11,8%)	0,14
Тошнота	97 (9,7%)	96 (9,4%)	0,88
Отрыжка	71 (7,1%)	71 (6,9%)	0,9
Гастрит	20 (2,0%)	24 (2,3%)	0,58
Язва желудка	16 (1,6%)	7 (0,7%)	0,05
Эзофагит	4 (0,4%)	7 (0,7%)	0,38
Язва пищевода	2 (0,2%)	3 (0,3%)	0,67
Язва 12-перстной кишки	6 (0,6%)	2 (0,2%)	0,15
Пептическая язва	7 (0,7%)	3 (0,3%)	0,22

Таблица 4

Нежелательные явления (НЯ) на терапии АЛ с 8 по 10 год лечения [19]

НЯ	Группы		
	без лечения 5 лет (83)	5 мг АЛ 10 лет (78)	10 мг АЛ 10 лет (86)
Любые НЯ	77 (92,8%)	74 (94,9%)	77 (89,5%)
Серьезные НЯ	18 (21,7%)	25 (32,1%)	18 (20,9%)
Любые НЯ со стороны ЖКТ	20 (24,1%)	11 (14,1%)	24 (27,9%)
НЯ со стороны пищевода	6 (7,2%)	1 (1,3%)	(2,3%)2
Перфорации, язвы, кровотечения в ЖКТ	0	1 (1,3)	0

Таблица 5

Оптимальные рекомендации по приему АЛ

Как поступить?	Почему?
После подъема с постели принять таблетку ФОСАМАКСа, запивая стаканом воды	Обеспечит быстрое прохождение в желудок
Не ложиться, сидеть прямо, ходить или стоять 30 мин	Снизит раздражение слизистой желудка и пищевода
Не принимать пищу в течение 30 мин	Обеспечит оптимальное всасывание препарата
Обязательный прием кальция и вит. D (лучше во второй половине дня)	Предотвратит гипокальциемию

нопаузального уровня, в последующем эти показатели оставались стабильными до конца применения АЛ.

При исследовании образцов костных биопсий 53 женщин, получавших 2–3 года АЛ или плацебо, методами количественной микрорадиографии и гистоморфометрии Boivin и соавт. [16] измеряли степень минерализации кости (СМК), скорость костного ремоделирования и частоту активаций новых единиц ремоделирования. Выявлено, что под влиянием АЛ в сравнении с плацебо через 2 года СКМ достоверно увеличилась в кортикальной кости на 9,3%, в губчатой кости – на 7,3%. Через 3 года это увеличение составило 11,6% и 11,4% соответственно. Также были отмечены уменьшение числа костных структурных единиц с низкой степенью минерализации и снижение частоты активаций. Различия между группами плацебо и АЛ в СКМ были идентичны динамике МПКТ. Таким образом, данные исследования подтвердили гипотезу о том, что снижение частоты активаций, обусловленное антирезорбтивным действием АЛ, ведет к пролонгированной вторичной минерализации, которая увеличивает количество костных структурных единиц, достигших максимальной степени минерализации. Эти эффекты способствуют улучшению прочности кости.

Sambrook и соавт. [71] опубликовали результаты 7-летнего применения алендроната для профилактики ОП (дизайн исследования см. в табл. 2). Достигнутое максимальное снижение NTx к 6 мес. лечения во всех 4 группах лечения сохранялось к 84 мес. (медиана снижения от исходных значений составляла от 60 до 67%). У тех, кто продолжал получать 5 мг АЛ на 4–5 и 6–7 год лечения, и у тех, кто получал 10 мг, а затем 5 мг, наблюдалось дальнейшее снижение NTx с 60 к 84 месяцу лечения на 18,8%. У женщин, получавших плацебо на 6 и 7 году исследования, обнаружено достоверное увеличение этого показателя с 60 к 84 месяцу.

В работе Bone и соавт. [19] оценен 10-летний опыт применения АЛ у 247 женщин с ОП. В первой 3-летней стадии исследования показатели маркеров костного ремоделирования достигли пременопаузального уровня. За 10 лет уровень NTx снизился с 66,6 нмоль/л до 22,0 (рис. 5). Активность КЩФ за 10 лет уменьшилась с 17,8 нг/мл до 9,1 (см. рис. 5). В группах, прекративших лечение АЛ, уровни маркеров увеличились, но оставались ниже исходных значений. Длительная задержка АЛ в кости могла привести к некоторой остаточной суппрессии костной резорбции. Динамика маркеров за 10 лет в различных группах была как бы зеркальным отражением изменения МПКТ (см. рис. 2 и рис. 5.).

При использовании АЛ 70 мг 1 раз в неделю в сравнении с ежедневным приемом 10 мг АЛ было продемонстрировано, что имеется одинаковое на обоих режимах лечения снижение NTx в моче с 60–65 нмоль/ммоль/кр до 30–35 через 1 месяц, которое сохраняется к 12 месяцам применения АЛ. КЩФ снижалась с 13–15 нг/мл до 8–9 к 3 месяцу лечения, до 7 нг/мл к 6 месяцу в обеих группах и сохранялась на этих цифрах к 12 месяцу [73]. На рис. 6 показано, что при приеме 70 мг 1 раз в неделю сохраняется снижение NTx, достигнутое к очередному недельному приему АЛ, во все последующие дни до следующего приема 70 мг АЛ. Одинаковое повышение МПКТ на ежедневном и еженедельном приеме АЛ, отсутствие различий в снижении маркеров костного ремоделирования на обоих режимах введения АЛ с уверенностью позволяют предполагать и сходную эффективность в отношении новых переломов костей.

Влияние АЛ на возникновение новых переломов костей

Как известно, главным критерием эффективности антиостеопоротических препаратов является достоверное снижение риска новых переломов при лечении или профилактике ОП в сравнении с плацебо. С этой точки зрения АЛ является препаратом, в отношении которого проведено наибольшее количество исследований, подтверждающих возможность предотвращения как позвоночных, так и внепозвоночных переломов [12, 14, 26, 41, 42, 52, 63, 78]. В одном из первых

опубликованных исследований по АЛ [52] сообщается о том, что 3-летнее лечение привело к снижению переломов позвонков на 48% в сравнении с плацебо (p=0,03), снижению прогрессирования деформаций позвонков (p=0,028), к уменьшению потерь роста (p=0,005). В исследовании FIT(Cfx), в которое были включены 4432 женщины с низкой МПКТ (остеопения и ОП) без предшествующих переломов тел позвонков, выявлено, что прием АЛ в течение 3 лет приводил к снижению частоты переломов тел позвонков на 44% в сравнении с плацебо. В этом же исследовании при анализе женщин с ОП обнаружено снижение всех переломов на 36%, а переломов бедренной кости – 56% [26]. В другой ветви FIT-исследования – Vfx, включавшего 2027 женщин с 1 и более предшествующих переломов тел позвонков, показано снижение переломов тел позвонков на 47%, костей предплечья – на 48%, бедренной кости – на 51% [12]. В исследовании FOSIT, включавшем 1908 женщин со снижением МПКТ на более чем 2 стандартных отклонения по Т-критерию, получавших АЛ или плацебо в течение года, выявлено снижение внепозвоночных переломов на 47% в сравнении с плацебо (19 пациенток в группе АЛ против 37 в группе плацебо) [63]. На рис. 7 суммированы данные по цитированным исследованиям.

По результатам метаанализа эффективности АЛ для лечения и профилактики ОП у женщин в постменопаузе [25], дизайн которого приведен выше, выявлено снижение переломов тел позвонков на 52% на дозе 5 мг и выше. Относительный риск внепозвоночных переломов у пациенток, получавших более 10 мг АЛ, составил 0,51 по отношению к плацебо, при дозе в 5 мг получен меньший эффект. Авторы нашли одинаковое снижение риска как для “остеопоротических” локализаций внепозвоночных переломов, так и для неостеопоротических. Было показано, как и в случае с оценкой МПКТ (одинаковый прирост МПКТ в профилактических и лечебных клинических исследованиях), что снижение относительного риска переломов не различалось в зависимости от уровня исходной МПКТ. С другой стороны, дополнительный анализ одного из исследований [14] предположил, что снижение частоты внепозвоночных переломов более характерно для пациентов с более низкой исходной МПКТ. Сходные результаты были получены и для других БФ – ризедроната [56] и ибандроната [21, 57]. Тем не менее существующие к настоящему времени данные не позволяют считать решенным вопрос о том, насколько существенна разница в снижении риска переломов среди групп пациентов с различной выраженностью потери МПКТ. Авторы также предполагают, что дальнейшие исследования применения АЛ должны быть направлены на изучение способности АЛ снижать внепозвоночные переломы у более молодых женщин с остеопенией и уточнение влияния добавок кальция и витамина D на эффект АЛ на переломы.

Десятилетнее изучение эффективности АЛ [19] не ставило основной целью оценить влияние АЛ на переломы, так как статистическая мощность его невелика для оценки переломов (с 6 до 10 лет исследованы 228 пациентов). Тем не менее показано, что в течение последних 5 лет частота возникновения новых переломов тел позвонков (рентгеноморфометрических) достоверно не различалась между тремя наблюдаемыми группами: 6,6% в группе прекративших лечение (1–2 годы – 20 мг, 3–5 мг, 4–10 годы – плацебо), 13,9% – в группе все годы получавших 5 мг АЛ, 5% – в группе получавших 10 мг. Однако небольшое количество переломов тел позвонков затрудняет интерпретацию этих данных. Также существенно влияние увеличения возраста для сравнения данных первых трех лет лечения и 6–10 лет применения АЛ. Анализируя все полученные данные (по вертебральным и внепозвоночным переломам, динамике роста), авторы делают вывод, что при длительном использовании АЛ нет указаний на снижение его действия в отношении предотвращения переломов костей.

Эффективность АЛ при стероидном ОП

ОП, обусловленный применением глюкокортикостероидов, – наиболее распространенная форма вторичного ОП, для профилактики и лечения которой, существует недостаточно препаратов с доказанной эффективностью. Бисфосфонаты – единственный вид антирезорбтивной терапии с доказанной эффективностью снижения переломов позвоночника при стероидном ОП [43].

Одним из наиболее заслуживающих внимание исследований является рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование (14 центров в США и 22 международных центра), в которое было включено 477 пациентов: мужчины и женщины от 17 до 83 лет, получавшие постоянную терапию глюкокортикостероидами, минимальная доза – 7,5 мг преднизолона (или эквивалента) в день. Сформировано было три группы: АЛ 5 мг, АЛ 10 мг и плацебо. Все пациенты наблюдались 48 недель, в продленной фазе до 2 лет приняли участие 208 пациентов. Дополнительно назначали кальций 800-1000 мг/день, витамин D 250–500 МЕ/день [69]. Продолжительность терапии стероидами составила: < 4 месяцев (29%), 4–12 месяцев (20%), > 12 месяцев (51%). Исходные показатели МПКТ: для остеоденситометров Hologic 0,92–0,95 г/см^2, Lunar – 0,99–1,05 г/см^2. Через 48 недель МПКТ в поясничном отделе позвоночника достоверно увеличилась на 2,1% и 2,95% соответственно в группах, получавших 5 и 10 мг алендроната, и уменьшилось на 0,4% в группе плацебо. Такая же динамика наблюдалась в шейке бедра. Через 2 года наблюдения [5] МПКТ в поясничном отделе позвоночника увеличилась на 2,8%, 3,8%, 3,7% соответственно в группах, принимавших 5, 10 мг 2 года и 2,5 мг в первый год и 10 мг во второй. В группе плацебо потеря МПКТ составила 0,8% На рис. 8 представлен дозозависимый, достоверный в сравнении с плацебо эффект АЛ на МПКТ поясничных позвонков. Анализ результатов исследования показал, что АЛ в любой дозе в сочетании с кальцием и витамином D достоверно повышал МПКТ позвоночника и бедра в сравнении с плацебо у мужчин и женщин, принимающих глюкокортикостероиды. Лечение было эффективно независимо от возраста и пола пациента, основного заболевания, дозы и продолжительности кортикостероидной терапии. У женщин в постменопаузальном периоде, при дозе АЛ 10 мг в день наблюдался наиболее выраженный эффект на МПКТ позвоночника, а также снижение риска новых переломов тел позвонков на 90% в сравнении с группой плацебо (p=0,026). Однако малое число наблюдений (24 пациентки в группе плацебо и 63, лечившихся АЛ) не позволяет сделать определенный вывод о действии АЛ на возникновение переломов при стероидном ОП.

Недавно опубликованы результаты рандомизированного, многоцентрового открытого сравнительного исследования [70] эффективности алендроната в сравнении с кальцитриолом и эргокальциферолом.

Год 1	Год 2	Год 3	1-е продление: годы 4 и 5	2-е продление: годы 6 и 7	1-е продление: годы 8 и 10
плацебо			10 мг	исключены	
5 мг					
10 мг					
20 мг		5 мг		плацебо	

Рис. 1.
Дизайн (10-летнего исследования) по эффективности алендроната при ПМО [19]

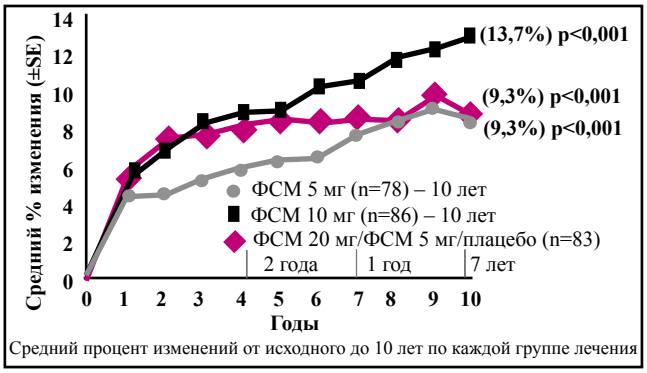

Рис. 2.
Динамика МПКТ позвоночника в течение 10 лет терапии алендронатом [15]

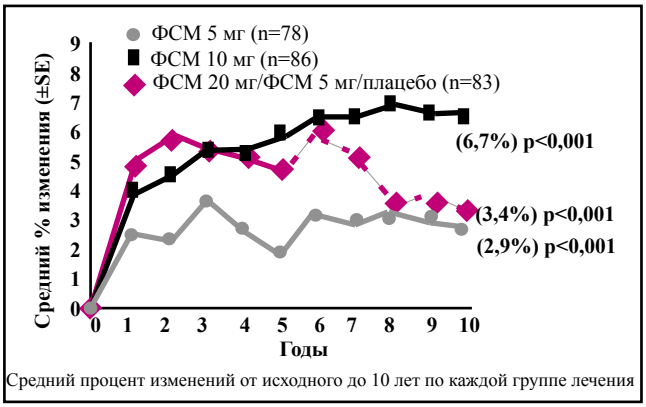

Рис. 3.
Динамика МПКТ бедра в течение 10 лет терапии алендронатом [19]

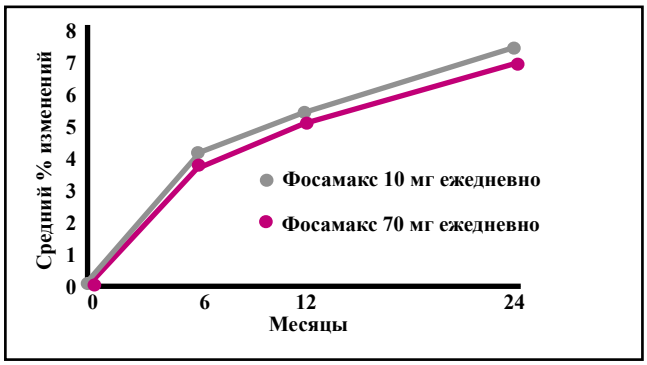

Рис. 4.
Динамика МПКТ поясничного отдела позвоночника в течение 2 лет терапии 10 или 70 мг алендроната [67]

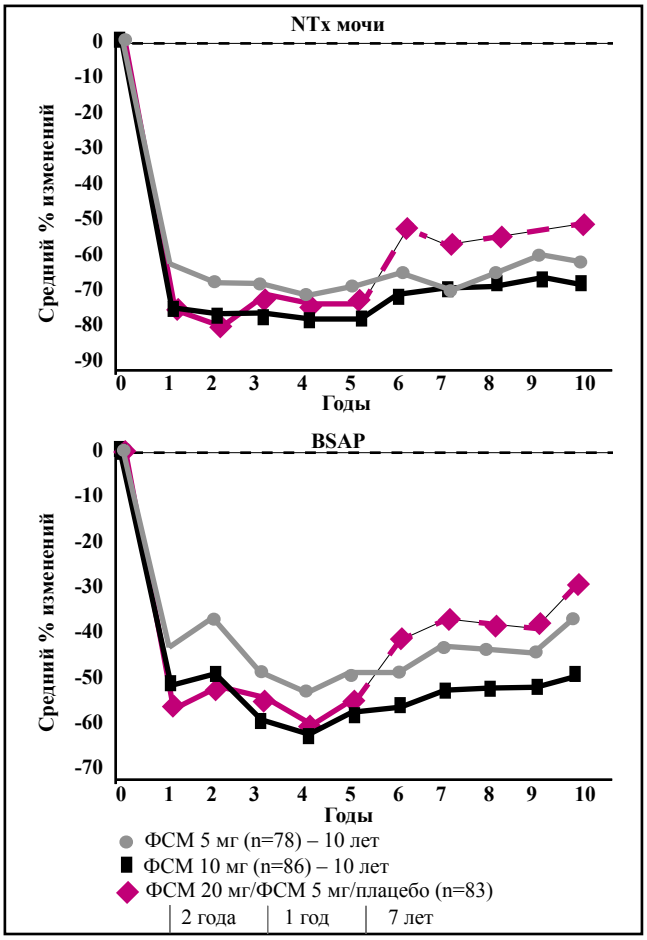

Рис. 5.
Динамика маркеров костного ремоделирования в течение 10 лет терапии алендронатом [19]

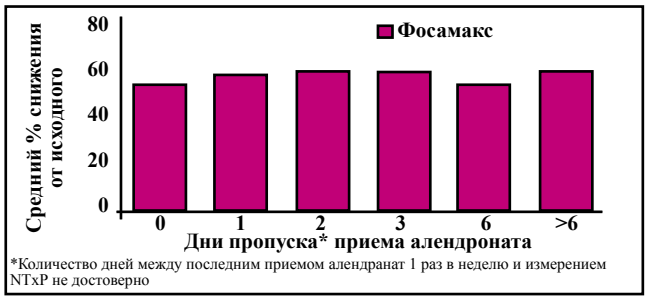

Рис.6.
Динамика NTx мочи при приеме 70 мг алендроната 1 раз в неделю [73]

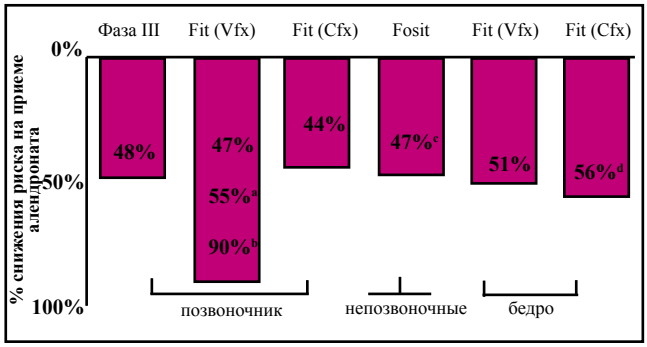

Рис. 7.
Снижение риска переломов под влиянием приема алендроната в различных исследованиях [12, 26, 52, 63]

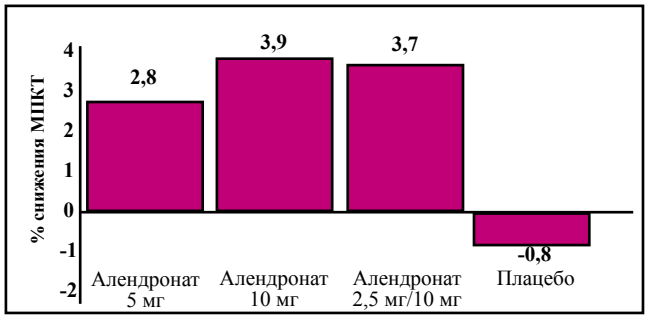

Рис. 8.
Влияние 2-летней терапии алендронатом на МПКТ позвонков при стероидном остеопорозе [5]

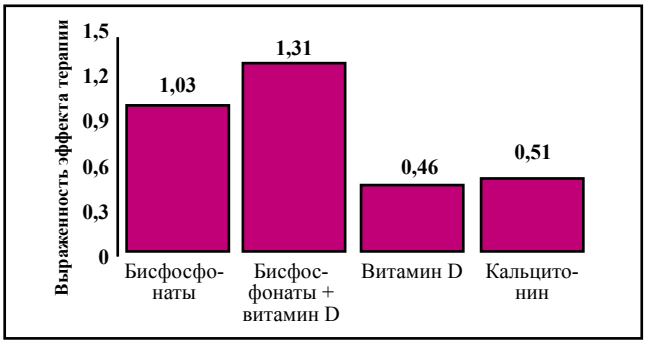

Рис. 9.
Сравнительная эффективность фармакотерапии при лечении стероидного остеопороза [9]

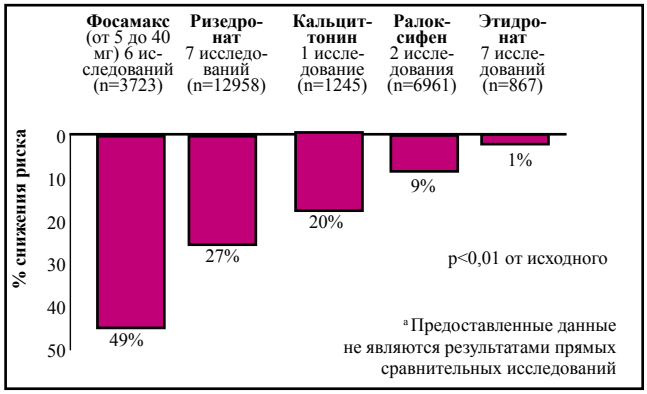

Рис. 10.
Снижение риска внепозвоночных переломов на различной антирезорбтивной терапии [35]

Рис. 11.
Снижение риска позвоночных переломов на различной антирезорбтивной терапии [35]

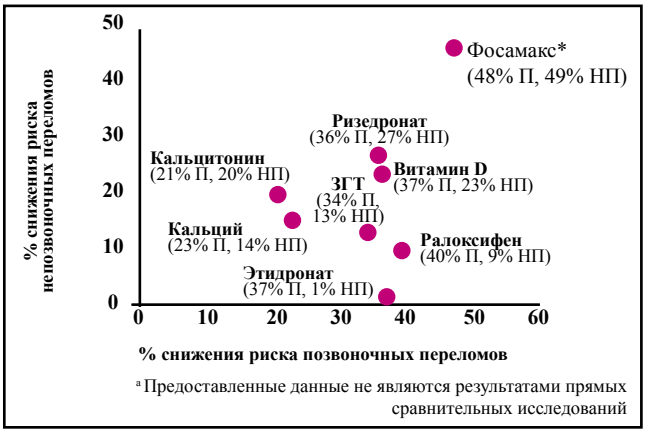

Рис. 12.
Влияние антиостеопоротических препаратов на все виды переломов[1,a]

(на фоне приема кальция карбоната всеми пациентами в дозе 600 мг/сутки). Наблюдали 134 женщин и 61 мужчину в течение двух лет с целью первичной и вторичной профилактики стероидного ОП. Было продемонстрировано, что у пациентов, принимавших 10 мг АЛ, МПКТ позвоночника увеличилась на 5,9%, на фоне приема 0,5–0,75 мкг кальцитриола МПКТ снизилась на 0,7%, а при лечении эргокальциферолом 30 000 ед. в неделю – на 0,5% ($p<0,001$). В шейке бедра динамика МПКТ за два года составила: +0,9% в группе терапии алендронатом, -3,2% в группе эргокальциферола и -2,2% в группе кальцитриола. За два года не наблюдалось новых переломов позвонков в группе алендронат (0 из 64 человек), но они возникли у 6 из 66 больных в группе кальцитриола и у 1 из 61 в группе эргокальциферола, однако различия статистически не были достоверны.

В исследовании Lau E.M. [51] подтверждена эффективность алендроната в сравнении с плацебо у пациентов, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды в дозе от 800 до 1600 мкг/сутки. Дополнительно все пациенты принимали кальция карбонат 500 мг/сутки. Динамика МПКТ позвоночника в группе алендроната составила +2,99%, в группе плацебо -0,8%, $p<0,001$, в шейке бедра +0,97% и +0,51% соответственно ($p< 0,05$).

Применение этидроната позволяло стабилизировать МПКТ у пациентов, длительно получающих глюкокортикостероиды. Назначение этидроната способствовало незначительному повышению МПКТ в поясничном отделе позвоночника, в то время как в группе “плацебо” отмечали снижение МПКТ [24, 48]. Два исследования продемонстрировали снижение риска переломов. В обоих исследованиях оценка риска переломов являлась первичной конечной точкой оценки [4, 59].

Amin и соавторы [9] проанализировали сравнительную эффективность препаратов для лечения стероидного ОП, изучив 45 клинических исследований и применив суммарный индекс эффективности (рис. 9). Выраженность эффекта БФ при стероидном ОП оказалась в 2 раза сильнее, чем при назначении витамина D и кальцитонина, а сочетание БФ и витамина D на 30% повышало эффективность терапии в сравнении с одним алендронатом.

Таким образом, при стероидном ОП БФ, в частности АЛ, являются препаратами первого выбора, но достоверное влияние на уменьшение частоты перело-

мов костей нуждается в уточнении путем проведения рандомизированных исследований с большой статистической достоверностью.

Применение АЛ при ОП у мужчин

Несмотря на то что ОП у мужчин встречается реже, чем у женщин, протекает он, как правило, тяжелее, а спектр препаратов, эффективных для лечения и профилактики "мужского" ОП, значительно меньше, чем для женщин. У мужчин старше 60 лет риск переломов в течение жизни составляет 29%, у женщин – 56%. В Швеции риск переломов бедренной кости в течение всей жизни у мужчин – 11%, а у женщин – 23% [50]. 30% всех переломов бедра происходит у мужчин [28]. Несмотря на большое количество исследований, подтверждающих роль дефицита андрогенов в развитии ОП у мужчин, нет широкомасштабных рандомизированных клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность андрогенов в терапии ОП.

В настоящее время АЛ считается наиболее эффективным препаратом для лечения ОП у мужчин. Наиболее доказательным является многоцентровое двойное слепое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование Orwoll и соавт. [60] длительностью 2 года. 146 мужчин с ОП получали ежедневно 10 мг АЛ, 95 – плацебо. Все пациенты ежедневно принимали 500 мг кальция и витамин D (400–450 МЕ). Средний возраст пациентов составил 63 года (31–87), базальные показатели МПКТ в шейке бедра – T-score: – 2,2, а в поясничных позвонках – T-score: –2,0. Переломы позвонков к началу исследования имели 50% мужчин. Через 24 мес в группе АЛ наблюдалось повышение МПКТ в поясничных позвонках на 7,1% от исходного ($p \leq 0{,}001$), а в группе плацебо на 1,8% ($p \leq 0{,}001$). Различия в приросте МПКТ между группами –5,3% ($p \leq 0{,}001$). В бедренной кости изменения были следующими: АЛ±3,1%, ($p \leq 0{,}001$), плацебо ±0,6% (недостоверно). Различия между группами –2,6% ($p \leq 0{,}001$). Динамика маркеров костеобразования и костной резорбции была аналогична той, что и у женщин в постменопаузе: экскреция NTx через 2 года снизилась на 59% у лиц, получавших АЛ, и на 9% в группе плацебо; активность КЩФ в крови уменьшилась соответственно на 38 и на 5%. При количественной рентгеноморфометрии отмечалась достоверно меньшая частота новых переломов тел позвонков в группе АЛ: 0,8% против 7,1% в группе плацебо. Эти данные подтверждает и динамика роста за 24 месяца: у пациентов, получавших АЛ, отмечено снижение роста на 0,6 мм, а в группе плацебо – на 2,4 мм ($p<0{,}02$). Всем пациентам исходно измеряли уровень свободного тестостерона. В представленной выборке было показано, что с с возрастом увеличивается число мужчин с низким уровнем этого гормона, что подтверждает гипотезу возрастного андрогенного дефицита как одной из важных причин ОП у мужчин. Однако анализ динамики МПКТ выявил, что эффект АЛ не зависит от исходного уровня свободного тестостерона и от возраста пациентов. Сходные результаты получены и в трехлетнем исследовании АЛ у мужчин Gonnelli и соавт. [34].

Безопасность терапии АЛ и побочные эффекты

Противопоказаниями для терапии АЛ являются гиперчувствительность к препарату, гипокальциемия, наличие заболеваний пищевода (например, ахлазия или стриктура). АЛ противопоказан больным с острыми заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У пациентов с предшествующей патологией ЖКТ возможно развитие эзофагитов, изъязвлений прищевода, эрозий желудка. Однако, как видно из табл. 3, частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ в трехлетнем исследовании D. Black и соавт. [12] не отличалась от группы плацебо.

Результаты 10-летнего непрерывного применения АЛ с точки зрения НЯ и безопасности представлены в табл. 4 [19].

Как видно из табл. 4, длительный прием АЛ существенно не увеличил число НЯ по сравнению с теми, кто 5 последних лет не принимал АЛ, в том числе и НЯ со стороны ЖКТ (дизайн 10-летнего исследования см. на рис. 1). Нежелательные явления со стороны верхних отделов ЖКТ (эзофагит, эрозии, геморрагии, рефлюкс, гастрит, язва желудка и др.) отмечались еще в меньшей степени при приеме 70 мг АЛ [36].

Гипокальциемия и другие нарушения минерального обмена должны быть скорректированы до начала лечения АЛ. По нашим данным [2], в динамике лечения АЛ отмечены достоверное снижение уровня кальция и фосфора и повышение содержания ПТГ, но колебания этих показателей находились в пределах их нормальных значений. Наши пациенты получали добавки только 500 мг кальция, что, вероятно, было недостаточно для предупреждения гипокальциемии. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (при значении клиренса креатинина 35 мл/мин) коррекции дозы АЛ не требуется, при снижении клиренса менее 35 мл/мин препарат следует назначать с осторожностью .

В табл. 5 суммированы рекомендации по правильному приему АЛ для уменьшения НЯ.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЕНДРОНАТА С РИЗЕДРОНАТОМ И ИБАНДРОНАТОМ

Наряду с широким распространением АЛ для профилактики и терапии ОП за рубежом активно используют ризедронат (РЗ), завершены и опубликованы исследования по ибандронату (ИБ). Наибольшей информативностью для сравнительных характеристик обладают прямые сравнительные исследования (дизайн "head to head"). С этой точки зрения представляет большой интерес РКИ FACT (Fosamax Actonel Comparison Trial) – одногодичное многоцентровое рандомизированное исследование, в которое были включены 1053 женщины, получавшие 1 раз в неделю 70 мг АЛ + плацебо или 35 мг РЗ + плацебо [75]. Через год прирост МПКТ в группе АЛ оказался достоверно больше во всех измеряемых областях, нежели в группе РЗ: в L_1–L_4 – 3,71% против 2,55% ($p<0{,}001$), в шейке бедра – 1,64% против 0,91% ($p<0{,}005$), в большом вертеле – 3,43% против 2,06% ($p<0{,}001$), в бедре в целом – 2,20% против 1,15 ($p<0{,}001$). Снижение показателя костной резорбции – С-телопептида в крови также было более выражено у пациенток, получавших АЛ: на 73,8% против 54,7% в группе РЗ, ($p<0{,}001$). Различий в частоте НЯ со стороны ЖКТ в группах АЛ или РЗ не было выявлено. Конечно, полностью экстраполировать динамику МПКТ и маркеров в отношении преимущества АЛ по снижению частоты переломов нельзя, но результаты метаанализа Graney и соавторов [35] свидетельствуют о большей активности АЛ, в отношении переломов, и особенно внепозвоночных переломов (рис. 12). Тем не менее необходимо отметить значительное снижение переломов тел позвонков на терапии РЗ уже после первого года лечения [65]. За 7 лет применения РЗ повышал МПКТ в позвонках на

11,5% в сравнении с 6,1% в группе плацебо. Снижение переломов тел позвонков за 3 года на 49% и на 59% к 5 годам на дозе препарата 5 мг ежедневно. Частота внепозвоночных переломов у 1172 женщин (608 ПЛ и 564 – 5 мг РЗ) начала снижаться уже в первые 6 мес. в сравнении с группой плацебо, достигнув к концу 1 года 74% снижения риска, а к 3 годам – 59%. Количество женщин, которых необходимо пролечить для предотвращения 1 перелома было 30 после 1 года лечения и 22 после 3 лет [39].

К настоящему времени опубликован ряд исследований по ИБ: BONE [21], MOPS [64], MOBILE [57].

В BONE исследование было включено 2946 женщин с Т-критерием -2,0, -5,0 и 1–4 переломами тел позвонков. Две ветви исследования: 2,5 мг ежедневно или 20 мг через день – 12 приемов каждые 3 мес. При ежедневном приеме выявлено снижение риска новых переломов тел позвонков на 62% за 3 года, клинических переломов – на 46%. Не выявлено достоверных различий в частоте внепозвоночных переломов во всей популяции пациенток. Однако обнаружено достоверное снижение частоты внепозвоночных переломов на 69% у тех, кто имел низкую (-3,0) МПКТ в шейке бедра. За 3 года отмечено повышение МПКТ в позвонках на 6,5 и в бедре на 3,4%. Интермиттирующий режим приема БВ снизил риск позвоночных переломов на 50%, клинических переломов – на 48%. Отмечен достоверный и существенный прирост МПКТ во всех областях скелета в сравнении с группой плацебо. Оба режима лечения имели частоту НЯ, сравнимую с группой плацебо [21].

Исследование MOPS – применение ИБ (Бонвива) 1 раз в месяц внутрь – показало хорошую переносимость и достоверное подавление маркеров костной резорбции [64].

MOBILE изучало эффективность Бонвива 1 раз в месяц в дозах 50/50, 100, 150 мг в сравнении с ИБ 2,5 мг ежедневно у 1609 женщин в течение года. За год МПКТ увеличилась на 4,3; 4,1; 4,9% соответственно в сравнении с 3,9% при приеме 2,5 мг. На всех режимах отмечено также достоверное увеличение МПКТ бедренной кости, на 100 и 150 мг больше, чем при других режимах [57].

Таким образом, ИБ на различных режимах введения показал хорошую эффективность в отношении прироста МПКТ и уменьшения риска переломов тел позвонков, но влияние на внепозвоночные переломы, и особенно переломы бедренной кости, в отличие от АЛ, нуждается в уточнении.

В метаанализе терапевтических средств для лечения ПМО Granney и соавт. [35] убедительно показали приоритет БФ, особенно АЛ, для предотвращения как позвоночных переломов (рис. 11), внепозвоночных (рис. 10), так и суммарно для всех типов переломов костей (рис. 12).

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ОП С ВКЛЮЧЕНИЕМ АЛЕНДРОНАТА

К настоящему времени вопросы комбинированной терапии ОП, препаратами с разным механизмом действия, интенсивно изучаются, но консенсуса по этой проблеме нет, так как отсутствуют почти во всех работах данные по переломам. Комбинированная терапия предполагает как одновременное назначение разных препаратов, так и последовательные схемы лечения. Наибольшее число работ существует по сочетанию различных антиостеопоротических препаратов с эстрогенами или эстроген-гестагенными препаратами. **Влияние сочетанного применения АЛ и ЗГТ изучалось в ряде исследований**. В одно из них были включены женщины, получавшие ЗГТ в течение не менее одного года до начала исследования. Пациентки были рандомизированы для получения АЛ 10 мг или плацебо в сочетании с ЗГТ. Через год наибольший прирост МПКТ в позвонках и бедре наблюдался в группе комбинированной терапии, при сравнении с группами монотерапии. Однако нет данных об уменьшении частоты переломов [38]. Сходные результаты были получены и в других исследованиях, когда пациентки были распределены в группы комбинированного лечения эстрадиол 2мг + АЛ в дозах 5 мг, 10 мг или плацебо. Сочетание АЛ и ЗГТ у женщин в постменопаузе оказывало более существенный положительный эффект на МПКТ и костные маркеры, чем каждый вид терапии в отдельности [30,61].

Проведено исследование влияния ралоксифена – 60 мг, АЛ – 10 мг и их совместного применения на МПКТ и маркеры костного метаболизма в течение 12 мес. лечения у 331 женщины в постменопаузе до 75 лет с остеопорозом (Т-критерий по шейке бедра менее -2,0) [49]. Хотя результаты терапии алендронатом по МПКТ и маркерам в 2 раза превышают таковые у ралоксифена, неясно, как они коррелируют со снижением риска переломов. Комбинация этих препаратов оказывала еще более значительный эффект на исследуемые показатели, но неизвестно, влияет ли это на снижение риска переломов.

Недавно опубликованы результаты исследования по применению терипаратида у женщин в постменопаузе, уже получавших лечение алендронатом или ралоксифеном в течение 18–36 месяцев. Всего в исследование было включено 59 женщин в возрасте 60–87 лет с диагностированным остеопорозом. Через 3 и 6 месяцев лечения в группе получавших алендронат увеличение МПКТ составило 2,1% и 5,2%, тогда как в группе ралоксифена показатели МПКТ были близки к базальным. Через 18 месяцев лечения терипаратидом МПКТ позвоночника в группе, ранее получавшей ралоксифен, возросла на 10,2%, в группе, получавшей алендронат, – на 4,1% ($p<0,001$) [29]. Увеличение маркеров костного метаболизма на фоне приема терипаратида было быстрее и выше у больных, которые раньше получали ралоксифен по сравнению с группой алендроната. Возможно, меньшее увеличение МПКТ связано со значительным уменьшением костного метаболизма на фоне приема алендроната, что препятствовало анаболическому действию терипартида.

Сравнительный анализ эффективности терипаратида и АЛ для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе был проведен в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании с участием 146 пациенток. Женщины в постменопаузе были рандомизированы на группу (73 человека), получавшую 40 мкг терипаратида и таблетку плацебо, а также группу (73 человека), получавшую 10 мг АЛ и иньекцию плацебо, в течение 14 месяцев [15]. В обеих группах отмечалось достоверное увеличение МПКТ, однако в группе получавших терипаратид увеличение МПКТ было достоверно больше (15,1%), чем в группе АЛ (6,6%). В группе, получавшей терипаратид было зарегистрировано незначительное уменьшение МПКТ лучевой кости. Внепозвоночные переломы достоверно чаще встречались в группе, принимавшей АЛ (13,7%), по сравнению с пациентами, лечившимися терипа-

ратидом (4,1%) [15]. У пациентов, получавших АЛ, было зафиксировано уменьшение маркеров костного метаболизма (как костной резорбции, так и костной формации). В группе лечения терипаратидом маркеры костного метаболизма были повышены, однако маркеры костной формации повышены больше, чем маркеры костной резорбции. В этом же исследовании назначение АЛ снижало показатели костеобразования и костной резорбции на 50%. 1–34 ПТГ максимально увеличивал С-концевой пропептид коллагена I типа уже через 1 мес. от начала лечения, КЩФ увеличивалась на 100% к 6 мес. Маркеры костной резорбции: дезоксипиридинолин повышался на 65% к 6 мес., а N-концевой телопептид максимальным был к 12 мес. Стимуляция маркеров костной резорбции происходила в меньшей степени и более медленно, чем параметров костеобразования.

Последовательная терапия ПТГ и алендронатом. В рандомизированном исследоваии с участием 66 женщин в постменопаузе было показано увеличение МПКТ на фоне лечения различными дозами ПТГ в течение 1 года. Общая МПКТ (измеренная по программе “Все тело”) увеличилась на 0,7% у женщин, получавших плацебо (19 человек); в группе получавших 50 мкг терипаратида (12 человек) – на 0,6%, 75 мкг терипаратида (17 человек) – на 3,5%, 100 мкг терипаратида (18 человек) – на 2,8%. После отмены терипаратида в течение одного года всем пациентам был назначен приём 10 мг алендроната. К концу второго года лечения общая МПКТ всего тела увеличилась на 2,6%; 3,2%; 5,2% и 6,1% в группах, в течение предыдущего года получавших плацебо, 50 мкг, 75 мкг и 100 мкг терипаратида соответственно [66].

Комбинированная терапия ПТГ и алендронатом. Результаты последовательной терапии терипаратидом и затем алендронатом определили предпосылки для изучения возможности комбинированного лечения терипаратидом и бисфосфонатами. Предполагалось, что бисфосфонаты, уменьшая костную резорбцию, позволят достичь лучшего эффекта в увеличении МПКТ. Однако комбинированое лечение терипаратидом и алендронатом одновременно оказалось менее эффективным, чем лечение только терипаратидом. Это было показано в рандомизированных исследованиях с участием 238 женщин в постменопаузе [13], сходный эффект был получен в рандомизированном исследовании у 83 мужчин старшей возрастной категории [31]. В данных исследованиях в группах комбинированной терапии действительно наблюдалось достоверное уменьшение маркеров костной резорбции по сравнению с группой получавших только терипаратид. Однако при комбинированной терапии уменьшались показатели как костной резорбции, так и костного формирования, что, скорее всего, и явилось причиной меньшего прироста МПКТ у пациентов, получавших терипаратид и алендронат, по сравнению с группой, которая получала лечение только терипаратидом.

Таким образом комбинированная терапия АЛ и другими антиостеопоротическими препаратами в различных режимах пока не доказала убедительного преимущества этих схем лечения, нет доказательств более выраженного снижения риска переломов, но очевиден факт увеличения стоимости лечения.

В заключении обзора следует подчеркнуть, что БФ являются в настоящее время препаратами первой линии для профилактики и лечения постменопаузального, стероидного ОП и ОП у мужчин. Среди всех БФ АЛ обладает наиболее выраженным эффектом в отношении снижения риска как позвоночных, так и внепозвоночных переломов. По его применению накоплен наиболее длительный опыт непрерывного лечения и доказана безопасность терапии как в режиме 10 мг ежедневного приема, так и 70 мг 1 раз в неделю.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркова Т.В., Беневоленская Л.И., Бакулин А.В. Изучение эффективности и переносимости препарата фосамакс у женщин с постменопаузальным остеопорозом по сравнению с плацебо // Остеопороз и остеопатии. 1998, № 2. С. 33–36.
2. Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Марова Е.И. и др. Результаты лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонатом-фосамаксом // Остеопороз и остеопатии. 1998, № 2. С. 28–32.
3. Скрипникова И.А., Косматова О.В. Результаты длительного лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонатом–фосамаксом // Остеопороз и остеопатии. 2004, № 1. С. 16–19.
4. Adachi J.D., Bensen W.G., Brown J., Hanley D., Hodsman AJosse R. et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis// New England J. Medicine 1997. V. 337, 382–387.
5. Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D., Liberman U.A., Emkey R.D., Seeman E. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial// J. Arthritis Rheumatism, 2001; Vol. 44: 202–211.
6. Adami S., Passeri M., Ortolani S. et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers in postmenopausal women with osteoporosis// J. Bone, 1995. Vol. 17: 383–390.
7. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition with selected updates for 2003 // J. Endocrine Practice, 2003. Vol. 9, pp. 544–564.
8. American Medical Association (AMA) guidelines postmenopausal osteoporosis. 2003 // www. Amaassn.org/cmeselec/ part3/index.htm
9. Amin S., La Valley M.P., Simms R.W., Felson D.T. // The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression // J. Bone Mineralal Research, 2002. Vol.17: 1512–1526.
10. Bauss F., Muhlbauer R.C.: Ibandronate, monosodium salt, monohydrate. Drug of the Future, 1994; 19(1): 13–16.
11. Bell N.H., Bilezikian J.P., Bone H.G. III, Kaur A., Maragoto A., Santora A.C. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women // J. Clinical Endocrinology Metabolism, 2002. Vol. 87: 2792–2797.
12. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B., et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures// J. Lancet 1996. Vol. 348: 1535–1541.
13. Black D.M., Greenspan S.L., Ensrud K.I. et al. The effects of Parathyroid hormone and Alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis // New England J Medicine 2003. Vol. 349, pp. 1207–1215.
14. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C., Ensrud K., Musliner M.C., Hochberg M.C., Nevitt M.C., Suryawanshi S., Cummings S.R. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial // J. Clinical Endocrinology Metabolism, 2000. Vol. 85: 4118–4124.
15. Body J., Gaich G.A., Scheele W.H., et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis // J. Clinical Endocrinology Metabolism, 2002. Vol. 87: 4528–4535.
16. 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 // J. Bone, 2000. Vol. 27: 687–694.
17. Bone H.G., Downs R.W., Tucci J.R. et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women // J. Clinical Endocrinology Metabolism 1997. Vol. 82: 265–74.
18. Bone H.G., Greenspan S.L., McKeever C. et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineraldensity // J. Clinical Endocrinology Metabolism 2000. Vol. 85: 720–726.
19. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P., Tucci J.R., et al. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women // New England J. Medicine, 2004. Vol. 350: 1189–1199.
20. Bonnick S., Rosen C., Mako B. et al. Alendronate vs calcium for treatment of osteoporosis in postmenopausal women // ASBMR-ISBM, 2001, F280.
21. Chesnut H. C. III, Skag A., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J. A., Hoiseth A., Felsenberg D., Huss H., Gilbride J., Schimmer R. C., Delmas P. D. Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis // J. Bone Mineral Research 2004. Vol. 19: 1241–1249.
22. Chesnut C.H., McClung M.R., Ensrud K.E. et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic women: effects of multiple dosadges on bone mass and bone remodeling // American J. Medicine, 1995. Vol. 99: 144–152.
23. Christiansen C., Christensen M.S., Transbol I.B. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy // J. Lancet 1981. Vol. 1 (8218): 459–461.
24. Cortet B., Hachulla E., Barton et al. Evaluation of the efficacy of etidronate therapy in preventing glucocorticoid-induced bone loss in patients with inflammatory rheumatic diseases: A randomized study // Revue du Rhumatisme English Ed, 1999. Vol. 66: 214–219.

25. Cranney A., Wells G., Willan A. et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women // J. Endocrinology Review 2002. Vol. 23: 508–516.

26. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. 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 // J. Amecican Medical Association, 1998. Vol. 280: 2077–2082.

27. Devogelaer J.P., Broll H., Correa-Rotter R. et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis // J. Bone 1996. Vol. 18: 141–50.

28. Eastell R., Boyle I.T., Compston J., Cooper C., Fogelman I., Francis R.M., Hosking D.J., Purdie D.W., Ralston S., Reeve J., Reid D.M., Russell R.G.G., Stevenson J.C. Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group // Quartely J Medicine, 1998. Vol. 91: 71–92.

29. Ettinger B., Martin J.S., Crans G., Pavo I.: Differential effects of Teriparatide on BMD after treatment with Raloxifene or Alendronate// J. Bone and Mineral Research. 2004. Vol. 19: 745–751.

30. Eviö S., Tiitinen A., Laitinen K. et al. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. // J. Clinical Endocrinology Metabolism, 2003. Vol. 89(2): 626–631.

31. Finkelstein J.S., Hayes A., Hunzelman J. et al.: The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis // New England J Medicine, 2003. Vol.349: 1216–1226.

32. Fleisch H.: The use of bisphosphonates in osteoporosis, In Osteoporosis. Edited by J.C. Stevenson and R.Lindsay. 1998 Chapman & Hall Ltd, London, UK.

33. Gallagher J.C., Rapuri P.B., Haynatzki G., Detter J.R. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, on bone density and bone markers // J. Clinical Endocrinology Metabolism, 2002. Vol. 87: 4914–4923.

34. Gonnelli S., Cepollaro C., Montagnani A. et al. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study // Calcified Tissue International 2003. Vol. 73(2): 133–139.

35. Granney A., Guyatt G., Griffith L. et al. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis // J. Endocrine Reviews, 2002. Vol. 23 (4): 570–578.

36. Greenspan S., Field-Munves E., Tonino R., et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Mayo Clinic Proccedings, 2002. Vol. 77: 1044–1052.

37. Greenspan S.L., Emkey R.D., Bone III H.G. et al. Significant differential effect of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis // J. Annual Internal Medicine 2002. Vol. 137: 875–883.

38. Greenspan S.L., Parker S.A., Ferguson L. et al. Early changes in biochemical markers on bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial // J. Bone Mineral Research, 1998. Vol. 13: 1431–1438.

39. Harrington J.T., Ste-Marie L.G., Brandi M.L. et al. Risendronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis // Calcific Tissue International, 2004. Vol. 74: 129–135.

40. Health Care Guideline, Institute for Clinical Systems Improvement, Third Edition, July 2004, http:/www.icis.org

41. 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 antiresorptive agents // J. Clinical Endocrinology Metabolism, 2002. Vol. 87: 1586–92.

42. Hochberg M.C., Ross P.D., Black D. et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis // J. Arthritis Rheumatology, 1999. Vol. 42: 1246–1254.

43. Homik J., Cranney A., Shea B. et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Cochrfllie Review), In; The Cochrane Library, Issue I, 2004.

44. Hosking D., Chilvers C.E.D., Christiansen C. et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age // New England J Medisine, 1998. Vol. 338: 485–492.

45. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline. Diagnosis and Treatment of osteoporosis // www.icsi.org.

46. Jacques P. 2002 clinical practice guidelines for diagnosis and management of osteoporosis in Canada.

47. Jacques P., Robert G. Josse, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada // Canadian Medical Association J.,2002. Vol. 12. p.167.

48. Jenkins E.A., Walker-Bone K.E., Wood. et al. The prevention of corticosteroid-induced bone loss with intermittent cyclical etidronate // Scandinavica J Rheumatology, 1999. Vol. 28: 152–156.

49. Johnell O., Scheele W.H., Lu Y., Reginster J.Y., Need A.G., Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis // J Clinical Endocrinology Metabolism 2002. 87(3): 985–92.

50. Kanis J.A., Johnel O., Oden A., Sernbo I., Redlund-Johnell I., Dawson A., Laet C., Jonsson B. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo // J. Osteoporosis International, 2000. Vol. 11: 669–674.

51. Lau E.M., Woo J., Chan Y.H., Li M. Alendronate for the prevention of bone loss in patients on inhaled steroid therapy // J. Bone 2001. Vol. 29: 506–10.

52. Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J. et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis // New England J. Medicine, 1995. Vol. 333: 1437–1443.

53. Lin J.H., Duggan D.E., Chen I.W. et al. Phisiological disposition of alendronate, a potent anti-osteolytic bisphosphonate in laboratory animals // J. Drug Metabolism Disposition 1991. Vol. 19: 926–932.

54. Lindsay R., Hart D.M., MacLean A., Clark A.C., Kraszewski A., Garwood J. Bone response to termination of oestrogen treatment // J. Lancet 1978. Vol. 1: 1325–1327.

55. McClung M., Clemmesen B., Daifotis A. et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group // J. Annual Internal Medicine 1998. Vol. 128: 253–261.

56. McClung M., Geusens P., Miller P. et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women // New England J Medicine, 2001. Vol. 344: 333–340.

57. Miller P.D., Drezner M.K., Delmas P.D. et al. Monthly oral ibandronate is at leastas effective as oral daily ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from MOBILE // J Bone Mineral Research, 2004. Vol. 19: (Supl.1):S94 (Abstract F408).

58. Muhlbauer R.C., Bauss F., Schenk R. et al. BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorbtion // J. Bone Mineral Research 1991. Vol. 6: 1003–1011.

59. Mulder H., Strays A. Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss // J. Rheumatology, 1994. Vol. 33: 348–350.

60. Orwoll E., Ettinger M., Weiss S. et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men // New England J Medicine, 2000. Vol. 343: 604–610.

61. Palomba S., Orio F., Colao A. et al. Effect of estrogen replacement plus low-dose alendronate treatment on bone density in surgically postmenopausal women with osteoporosis // J. Clinical Endocrinology Metabolism 2002. Vol. 87: 1502–1508.

62. Papapoulos S.E., Landman J.O., Bijvoet O.L.M. et.al. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis // J. Bone, 1992. Vol. 13: S41–44.

63. Pols H.A.P., Felsenberg D., Hanley D.A. 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 // J. Osteoporos International 1999. Vol. 9: 461–468.

64. Reginster J.Y. et al. The MOPS study // J. Bone Mineral Research, 2003. Vol. 18 (Supl.2):S373.

65. Reginster J.Y., Minne H.W., Sorenson O.H. et al. Vertebral Efficacy Risedronate Therapy (VERT): randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis // J. Osteoporosis International, 2000. Vol. 11: 83–91.

66. Rittmaster R.S., Bolognese M., Ettinger M. et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate // J Clinical Endocrinology Metabolism, 2000. Vol. 85: 2129–2134.

67. Rizzoli et al. Two-years results of once-weekly administration of Alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis // J. Bone Mineral Research, 2002. Vol. 17: 1988–1996.

68. Russel R.J.J., Croucher P.J., Rogers M.J. Bisphosphonates; Pharmacology, mechanisms of action and clinical uses // J. Osteoporosis International, 1999. 9 (Suppl.2): S66–80.

69. Saag K.D., Schnitzer R., ,Brown T.J. et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced Osteoporosis Intervention Study Group // New England J. Medicine 1998;339: 292–299.

70. Sambrook F.N., Kotowicz M., Nash P., Colin B., et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitrioli, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium // J Bone Mineral Research, 2003. Vol. 18: 919–924.

71. Sambrook P.N., Rodriguez J.P., Wasnish R.D. et al. Alendronat in the prevention of osteoporosis: 7-year follow-up // J. Osteoporos International 2004. Vol. 15: 483–488.

72. Sato M., Grasser W., Endo N. et al. Bisphosphonates action: alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure // J. Clinical Investigation, 1991. Vol. 88: 2095–2105.

73. Schnitzer T., Bone H.G., Grepaldi G. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10mg daily in the treatment of osteoporosis // Aging Clinical Experimental Research, 2000. Vol. 12: 1–12.

74. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of osteoporosis. A national clinical guideline. June 2003, http:/www.sign.uk и др.

75. Sebba A.I., Bonnick S.L., Kagan R., Thompson D.E., Skalky C.S., Chen E., de Papp A.E. Fosamax Actonel Comparison Trial (FACT) investigators.: Response to therapy with once-weekly alendronate 70 mg compared to once-weekly risedronate 35 mg in the treatment of postmenopausal osteoporosis // J. Current medical research and opinion, 2004. Vol. 20: 2031–2041.

76. Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E. et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study // Clinical Therapeutics, 2002. Vol. 24: 1871–86.

77. Tucci J.R., Tonino R.P., Emkey R.D., PeverlyC.A., Kher U., Santora A.C. II. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis // American J Medicine 1996. Vol. 101: 488–501.

78. Wasnich R.D., Miller P.D. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density // J Clinical Endocrinology Metabolism 2000. Vol. 85: 231–6.