

УДК 615.272.2

И.И. КНЯЗЬКОВА, д. мед. н., профессор

/Харьковский национальный медицинский университет/

Клиническая фармакология бисфосфонатов

Резюме

В статье рассмотрены вопросы клинической фармакологии, эффективности и переносимости бисфосфонатов. Способность бисфосфонатов подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать новообразование кости – основа лечебного действия этих препаратов при остеопорозе. 40-летний клинический опыт свидетельствует, что бисфосфонаты высокоэффективны у мужчин и женщин для профилактики и лечения остеопороза в отношении увеличения минеральной плотности костной ткани, равно как и снижения риска остеопоротических переломов разной локализации. Соблюдение рекомендаций по приему препаратов этого класса лекарственных средств и мониторинг клинических и морфобиохимических показателей позволяет значительно повысить эффективность терапии и минимизировать риск возникновения нежелательных явлений при длительном лечении.

Ключевые слова: лечение остеопороза, бисфосфонаты, клиническая фармакология

Остеопороз – это прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее микроархитектоники, которое приводит к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в структуре хронических заболеваний по социально-экономической и медицинской значимости остеопороз занимает 4-е место после сердечно-сосудистых заболеваний, онкологической патологии и сахарного диабета [2]. Остеопороз встречается в 4 раза чаще у женщин, чем у мужчин. При этом наиболее высок удельный вес остеопатий в период пре- и постменопаузы [3]. Частота этого заболевания увеличивается с возрастом [4]. В мире насчитывается более 200 млн больных остеопорозом, но диагностируется это заболевание только в 25% случаев [5].

Рост распространенности остеопороза наносит огромный ущерб здоровью населения вследствие увеличения уровня заболеваемости и смертности, связанных с переломами. Типичные локализации переломов – кости предплечья, проксимальный отдел бедренной кости, а также позвонки. Наиболее тяжелыми осложнениями остеопороза являются переломы проксимального отдела бедра [6]. Продemonстрировано, что у 29% мужчин и 56% женщин в возрасте 60 лет, не получающих никакой профилактической терапии, в последующие годы жизни возникнет как минимум 1 перелом [7]. Установлено, что около 30% всех переломов бедра возникают у мужчин, и практически у каждого восьмого мужчины старше 50 лет в последующие годы жизни будет остеопоротический перелом [8]. Отмечено, что в течение 1 года после перелома шейки бедренной кости умирают до 20% пациентов, 30% остаются ограниченными в самообслуживании [9]. Кроме того, однолетняя смертность после перелома бедра составляет 31–35% у мужчин и 17–22% у женщин [10].

Широкая распространенность, тяжесть исходов, особенно при переломах шейки бедра, и потеря способности к самообслуживанию определяют высокую социальную значимость данного заболевания. В настоящее время для лечения остеопороза применяют модуляторы костной резорбции в сочетании с препаратами кальция и витамина D. В представленном обзоре рассмотрены вопросы клинической фармакологии, эффективности и переносимости бисфосфонатов.

Бисфосфонаты известны химикам с середины XIX века. Свойство бисфосфонатов угнетать осаждение карбоната кальция нашло применение в текстильной и нефтяной промышленности, производстве минеральных удобрений [11]. Так, этидронат применялся как ингибитор коррозии или комплексный агент в различных отраслях промышленности при изготовлении тканей, минеральных удобрений и нефтепереработке. В начале 1960-х годов было установлено, что в жидкостях организма, в частности в плазме крови и моче, содержатся ингибиторы кальцинации. Поскольку еще с 1930-х годов известно, что в следовых количествах полифосфаты способны действовать как смягчители воды путем ингибирования кристаллизации солей кальция, в частности карбонат кальция, было высказано предположение о том, что подобные соединения могут быть природными регуляторами кальцинации в физиологических условиях. Исследования Н. Fleisch и соавторов [12] продемонстрировали, что неорганический пирофосфат, известный побочный продукт многих биосинтетических реакций в организме, определяется в сыворотке крови и моче и, возможно, предотвращает кальцинацию посредством связывания с образующимися кристаллами гидроксиапатита. Авторы предположили, что образование пирофосфата не допускает кальцинацию мягких тканей и участвует в регуляции минерализации костей. Однако при пероральном введении пирофосфат

и полифосфаты оказались неактивны вследствие гидролиза пирофосфата в желудочно-кишечном тракте.

Поиск стабильных аналогов пирофосфата, устойчивых к ферментативному гидролизу, привел к появлению бисфосфонатов. Дальнейшие исследования в этой области позволили установить наличие у бисфосфонатов свойства ингибировать растворение кристаллов гидроксиапатита, что индуцировало изучение способности бисфосфонатов ингибировать резорбцию кости [13]. В ряде экспериментальных работ была показана способность бисфосфонатов подавлять опосредованную остеокластами резорбцию кости [14]. Первым бисфосфонатом, предложенным для клинического применения, был этидронат натрия, сильнее других препаратов этой группы подавляющий минерализацию костей. В дальнейшем выяснилось, что подавление минерализации нежелательно, поскольку это со временем приводит к остеомалации. Поэтому были созданы бисфосфонаты второго и третьего поколения, меньше подавляющие минерализацию костей.

Итак, бисфосфонаты являются стабильными аналогами образующихся естественно пирофосфатов и отличаются от последних химической структурой (рис. 1). Во-первых, заменой атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода (P–C–P); во-вторых, наличием в боковых цепях двух радикалов, один из которых повышает физико-химическое связывание бисфосфонатов с гидроксиапатитом (R1–OH), а другой (R2) – определяет биологическое действие препаратов на костные клетки [15, 16]. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань связано с их высоким сродством к кристаллам гидроксиапатита кости. Это свойство определяет их способность откладываться в местах образования новой кости. Бисфосфонаты сохраняются в местах нового костеобразования до тех пор, пока не произойдет замена старой кости на новую [17].

Классификация

Классификация бисфосфонатов по химической структуре представлена в таблице 1.

Присутствие в структуре бисфосфонатов азота или аминокислотной группы значительно увеличивает антирезорбтивный потенциал по сравнению с препаратами, не содержащими в своей структуре азота, в частности этидронат и др. (табл. 2) [21, 22].

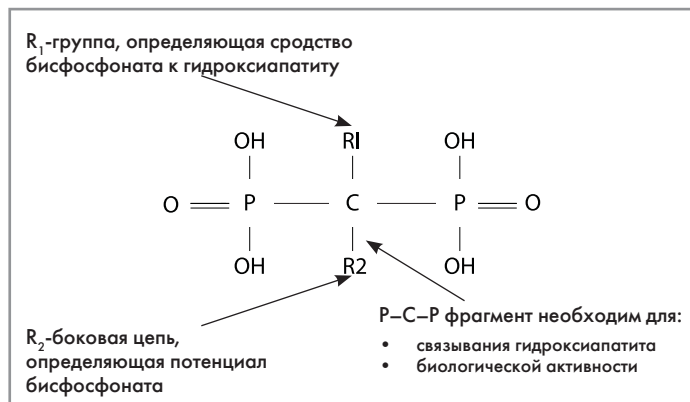


Рис. 1. Химическая структура бисфосфонатов [18]

Механизм действия бисфосфонатов

Бисфосфонаты обладают высоким сродством к ионам кальция и поэтому хорошо проникают в костную ткань. В костной ткани бисфосфонаты концентрируются вокруг остеокластов, создавая высокую концентрацию в лакунах резорбции. В исследованиях *in vitro* было показано, что бисфосфонаты влияют на глубину лакун резорбции, уменьшая ее. В пределах остеокластов бисфосфонаты вызывают ряд изменений, снижающих их способность к резорбции костной ткани (потеря щеточной каймы, разрушение цитоскелета, неспособность остеокластов к передвижению или связыванию с костной тканью). Бисфосфонаты влияют на остеокласты, по меньшей мере, двумя разными способами. Этидронат натрия, клодронат натрия и тилудронат натрия превращаются в аденозин-5'-(β, γ-дихлорометил) трифосфат (аналог АТФ), который накапливается в клетках, нарушая их функцию и снижая жизнеспособность [23]. Напротив, высокоактивные аминокислотные бисфосфонаты не метаболизируются, а непосредственно ингибируют многие этапы превращения мевалоната в холестерин и изопrenoидные липиды (например, геранил-геранилдифосфонат) (рис. 2). Эти липиды необходимы для пренилирования многих белков, играющих важную роль в функции остеокластов [24]. Так, азотсодержащие бисфосфонаты подавляют фарнезилпирофосфат синтетазу – ключевой фермент мевалонатного пути синтеза холестерина и изопrenoидных липидов, которые способствуют пренилированию сигнальных G-белков, регулирующих клеточные процессы, необходимые для функционирования и выживаемости остеокластов [25]. Способность ингибировать процесс модификации белков в остеокластах ведет к апоптозу зрелых клеток, что подтверждается появлением специфических изменений в клетке и структуре ядра [22]. Одновременно отмечается потеря клетками-предшественниками остеокластов способности дифференцировки и созревания, что приводит к уменьшению числа остеокластов. Кроме того, данные *in vitro* свидетельствуют, что под влиянием бисфосфонатов остеобласты снижают секрецию остеокласт-стимулирующего фактора [26, 27]. Таким образом, механизм действия бисфосфонатов основывается на влиянии на ключевые моменты костного ремоделирования: физико-химическое связывание с гидроксиапатитом, прямое воздействие на резорбционную активность остеокластов и стимуляцию образования новой кости.

Таблица 1. Классификация бисфосфонатов

Группа	Препараты	Воздействие
Простые бисфосфонаты (не содержат в своей структуре атомов азота)	Тилудронат Клодронат Этидронат	Метаболизируются внутриклеточно (в остеокластах) до цитотоксичных аналогов аденозинтрифосфата [19]
Алкил-аминобисфосфонаты	Памидронат Алендронат Ибандронат	Ингибируют фермент фарнезилдифосфатсинтазу, в результате снижается образование мевалоната – вещества, необходимого для поддержания жизнедеятельности остеокластов [20]
Бисфосфонаты с основными гетероциклическими соединениями, содержащими азот	Ризедронат Золендронат	Ингибируют фермент фарнезилдифосфатсинтазу, в результате снижается образование мевалоната – вещества, необходимого для поддержания жизнедеятельности остеокластов [20]

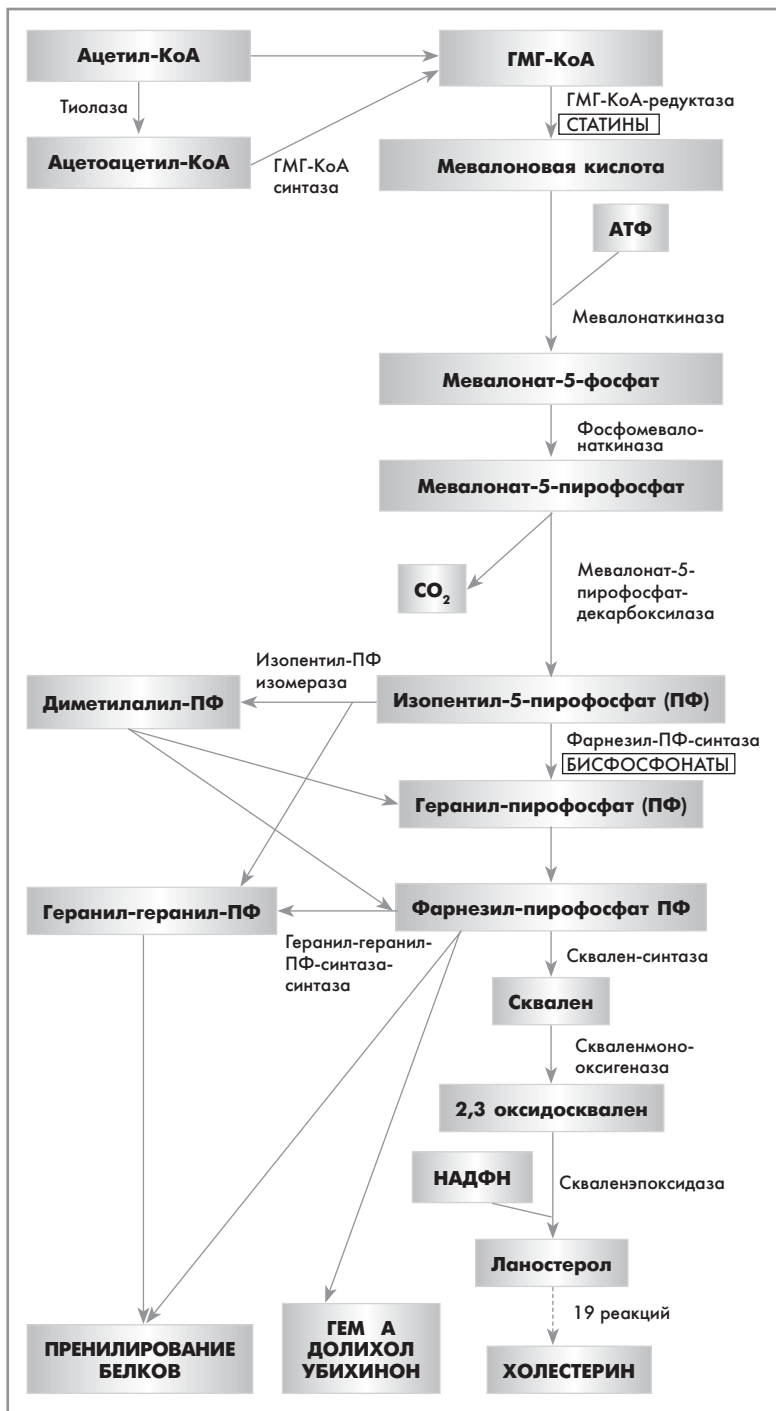


Рис. 2. Основные звенья цикла мевалоновой кислоты и точки приложения действия статинов и аминоксодержащих бисфосфонатов [Roelofs A.J. и соавт., 2006]

Фармакокинетика

Бисфосфонаты применяют перорально или в виде внутривенных инъекций. При приеме внутрь бисфосфонаты абсорбируются в кровь в желудочно-кишечном тракте двумя способами: посредством трансцеллюлярного транспорта через эпителиальные клетки в кровоток и межклеточного транспорта – через плотные контакты эпителиальных клеток [28]. Частичное всасывание

Таблица 2. Структура и относительный антирезорбтивный потенциал бисфосфонатов [12]

Препарат	R1	R2	Антирезорбтивная активность	Аффинность
Этидронат	CH	CH ₃	1	1,19
Алендронат	CH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	100 – <1000	2,94
Ризедронат	CH	CH ₂ -3-пиридин	1000 – <10 000	2,19
Ибандронат	CH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) (C ₅ H ₁₁)	1000 – <10 000	2,36
Золедронат	CH	CH ₂ – имидазол	>10 000	3,47

Таблица 3. Некоторые фармакокинетические характеристики бисфосфонатов [5]

Препарат	Связывание с белками плазмы крови, %	Период полувыведения, ч	Путь элиминации
Алендроновая кислота	78	Около 10 лет*	Почечный
Золедоновая кислота	22	0,23–1,75 (167*)	Почечный
Ибандоновая кислота	Нет данных	10–16	Почечный
Клодроновая кислота	Нет данных	13 (несколько лет*)	Почечный
Памидоновая кислота	Нет данных	21–35	Почечный
Ризедоновая кислота	24	1,5 (480*)	Почечный
Тилудоновая кислота	90	150*	Почечный
Этидроновая кислота	Нет данных	1–6	Почечный

Примечание: * – период выведения из костной ткани.

препарата происходит в желудке, а основное – в тонком кишечнике, не всосавшаяся часть выделяется с калом. Абсорбция широко применяемых амино-бисфосфонатов составляет в среднем 0,7%, а у бисфосфонатов, не содержащих в своей структуре атомов азота, – 2–2,5% [29, 30]. Кроме того, всасывание при приеме внутрь по существу блокируется, если препарат принимают с пищей или напитками, содержащими кальций и/или ионы магния, с которыми бисфосфонаты могут образовывать нерастворимые соединения. Если препараты принимаются во время еды, всасывание может снижаться до нуля [31]. Таким образом, пища нарушает всасывание бисфосфонатов, в связи с чем рекомендуется принимать

препараты, например алендронат, по крайней мере за 30 минут до завтрака [30].

Следует отметить, что при низкой концентрации препарата в сыворотке возможна очень высокая концентрация его в кости вследствие десорбции, т.е. освобождения с поверхности, на которой он был адсорбирован. При введении бисфосфонатов различного класса от 20 до 80% абсорбированного вещества

Таблиця 4. Бисфосфонаты, применяемые для лечения остеопороза [33]

Препарат	Показания	Снижение риска переломов ¹	Побочные эффекты ²	Противопоказания
Алендронат	Лечение: • ОП у женщин в период постменопаузы • ↑ МПКТ у мужчин с ОП • ГК-индуцированный ОП у мужчин и женщин Профилактика: • ОП у женщин в период постменопаузы	Позвонков: +++ Невертебральных: ++ Бедр: +++	• Эзофагит, абдоминальная боль, диарея • Остеонекроз нижней челюсти (редко), мышечно-скелетная боль, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, язва пищевода, дисфагия, гриппоподобные симптомы (редко) • Атипичные переломы бедра	• Заболевания пищевода, при которых замедлено его опорожнение (например, стриктура или ахалазия) • Неспособность пациента сидеть или стоять вертикально в течение 30 минут • Гиперчувствительность; • Некорригированная гипокальциемия • Тяжелая почечная недостаточность (при КК ≤35 мл/мин)
Ибандронат	Лечение: • ОП у женщин в период постменопаузы Профилактика: • ОП у женщин в период постменопаузы	Позвонков: +++ Невертебральных: + Бедр: –	• Эзофагит, абдоминальная боль, диарея • Гриппоподобные симптомы (редко), остеонекроз нижней челюсти (редко), мышечно-скелетная боль, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, язва пищевода, дисфагия • Атипичные переломы бедра	• Некорригированная гипокальциемия • Неспособность пациента сидеть или стоять вертикально в течение 60 минут • Гиперчувствительность • Тяжелая почечная недостаточность (при КК ≤30 мл/мин)
Ризедронат	Лечение: • ОП у женщин в период постменопаузы • ГК-индуцированный ОП у мужчин с ОП Профилактика: • ОП у женщин в период постменопаузы • ГК-индуцированный ОП	Позвонков: +++ Невертебральных: ++ Бедр: +++	• Эзофагит, абдоминальная боль, диарея • Остеонекроз нижней челюсти (редко), мышечно-скелетная боль, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, язва пищевода, дисфагия • Атипичные переломы бедра	• Неспособность пациента сидеть или стоять вертикально в течение 30 минут • Гиперчувствительность • Некорригированная гипокальциемия • Тяжелая почечная недостаточность (при КК ≤30 мл/мин)
Ризедронат замедленного высвобождения	Лечение: • ОП у женщин в период постменопаузы	Позвонков: +++ Невертебральных: ++ Бедр: +++	• Эзофагит, абдоминальная боль, диарея • Остеонекроз нижней челюсти (редко), мышечно-скелетная боль, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, язва пищевода, дисфагия • Атипичные переломы бедра	• Неспособность пациента сидеть или стоять вертикально в течение 30 минут • Гиперчувствительность • Некорригированная гипокальциемия • Тяжелая почечная недостаточность (при КК ≤30 мл/мин)
Золедроновая кислота	Лечение: • ОП у женщин в период постменопаузы • болезнь Педжета	Позвонков: +++ Невертебральных: ++ Бедр: ++	• «Постдозные» симптомы: лихорадка, миалгия/артралгия, гриппоподобный синдром, головная боль • Остеонекроз нижней челюсти (редко), транзиторное повышение уровня креатинина, фибрилляция предсердий, гипокальциемия • Атипичные переломы бедра	• Гиперчувствительность • Некорригированная гипокальциемия • Тяжелая почечная недостаточность (при КК ≤35 мл/мин)

Примечание: ¹ – снижение риска переломов: «+++» – снижение >50%; «++» – снижение на 40–50%; «+» – снижение <40%; «–» – не отмечено снижения риска;
² – по данным клинических исследований; ГК – глюкокортикоиды, КК – клиренс креатинина, МПКТ – минеральная плотность костной ткани, ОП – остеопороз.

депонируется в костной ткани, постоянно активизируется в новых локусах ремоделирования и, попадая путем пиноцитоза в остеокласты, ускоряет их апоптоз [32].

Период полувыведения из кости очень длительный. Выведение бисфосфонатов осуществляется в две фазы: первая – быстрая (обычно несколько часов) и вторая – медленная (несколько дней, а у некоторых лекарственных средств – несколько лет). 40–80% препарата выводится через почки, оставшееся количество поступает в кость. Вторая фаза выведения связана с медленным высвобождением лекарственного средства из кости [33]. Бисфосфонаты не метаболизируются и выводятся с мочой в неизмененном виде (табл. 3), поэтому применение их у пациентов с почечной недостаточностью ограничено.

Фармакодинамика

Бисфосфонаты являются негормональными специфическими ингибиторами резорбции костной ткани остеокластами, при этом не оказывают прямого влияния на формирование кости. Они

Таблиця 5. Дозирование бисфосфонатов

Препарат	Профилактика остеопороза	Лечение остеопороза
Алендронат натрия	per os 5 мг ежедневно per os 35 мг еженедельно	per os 10 мг ежедневно per os 70 мг еженедельно
Ризедронат натрия	per os 5 мг ежедневно per os 35 мг еженедельно	
Ибандронат натрия	per os 2,5 мг ежедневно per os 150 мг ежемесячно	
Золедроновая кислота		Внутривенно 3 мг каждые 3 месяца
		Внутривенно 5 мг в течение 15 мин 1 раз в год

стимулируют остеогенез, восстанавливают положительный баланс между процессами резорбции и ремоделирования костной ткани, прогрессивно увеличивают минеральную плотность костной ткани – МПКТ (регулируют фосфорно-кальциевый обмен), способствуют формированию нормальной микроархи-

тектоники костной ткани. Клиническая эффективность различных представителей бисфосфонатов зависит от степени аффинности к минералу кости (см. табл. 2) и эффективности взаимодействия со специфическими молекулами в клетках-мишенях.

Применение бисфосфонатов

Основные показания, побочные эффекты и противопоказания для назначения современных бисфосфонатов, применяемых для лечения остеопороза, представлены в таблице 4.

Этидронат, памидронат, тилудронат для лечения остеопороза практически не применяют. В европейские рекомендации по лечению постменопаузального остеопороза (2012) в качестве препаратов первой линии терапии вошли следующие бисфосфонаты: алендронат, ризедронат, ибандронат, золедроновая кислота. В 2013 году опубликованы рекомендации Британской национальной рекомендательной группы по остеопорозу (National Osteoporosis Guideline Group – NOGG) по диагностике и менеджменту остеопороза у женщин в период постменопаузы и мужчин старших возрастных групп. В этих рекомендациях указывается, что эффективностью в отношении предупреждения переломов шейки бедра, вертебральных и невертебральных переломов обладают бисфосфонаты алендронат, ризедронат, золедронат. Дозировки бисфосфонатов, применяемые для лечения и профилактики остеопороза, представлены в таблице 5.

Внутривенные формы бисфосфонатов применяются при непереносимости пероральных форм или невозможности соблюдения условия их приема (например, соблюдать вертикальное положение в течение 30–60 минут после приема препарата).

Залог безопасности применения бисфосфонатов – это, в первую очередь, оценка состояния костной ткани и ее метаболизма, поэтому перед назначением препарата следует определить уровень кальция и фосфора крови, уровень щелочной фосфатазы, клиренс креатинина, выделение кальция и фосфора с мочой. Низкая концентрация кальция в сыворотке крови чаще всего бывает вызвана дефицитом витамина D и при его назначении полностью корректируется при условии адекватного поступления кальция с пищей и/или лекарственными препаратами. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин бисфосфонаты не назначаются [35].

Одним из условий эффективного лечения остеопороза бисфосфонатами при наличии у больного гипокальциемии является обязательная ее коррекция до начала терапии. Обязательной составной частью любой схемы лечения остеопороза является адекватный прием кальция (1–1,5 г в сутки) и витамина D (500 ME), хотя самостоятельного значения в лечении заболевания они не имеют за исключением предупреждения перелома шейки бедра у больных пожилого возраста с дефицитом витамина D [36]. Лечение остеопороза любым из указанных препаратов должно быть длительным – не менее 3–5 лет.

Мониторинг терапии

Главным критерием эффективности антирезорбтивных препаратов является предупреждение переломов у больных с остеопорозом и снижение риска повторных, если у пациента они уже

имеются. С целью мониторингирования эффективности лечения остеопороза целесообразно использовать показатели денситометрии, маркеры костного ремоделирования и стандартизированные опросники оценки качества жизни [37]. «Золотым стандартом» мониторинга оценки МПКТ является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), поскольку предоставляет возможность определения МПКТ центрального скелета (позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей), которую проводят с интервалом 1 год [38]. При этом прирост МПКТ или даже отсутствие отрицательной динамики свидетельствуют о том, что лечение эффективно. При имеющейся возможности полезным оказывается исследование в динамике маркеров костной резорбции (например, продукты деградации коллагена I типа – N-телопептид [NTX] в моче или C-телопептид [CTX] в сыворотке крови): до начала терапии и через 3 месяца. Снижение их уровня на 30% и прирост маркеров новообразования (костная фракция щелочной фосфатазы, остеокальцин и т.д.) свидетельствуют об эффективности проводимого лечения [37].

Выводы

Способность бисфосфонатов подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать новообразование кости – основа лечебного действия данных препаратов при остеопорозе. 40-летний клинический опыт свидетельствует, что бисфосфонаты высокоэффективны у мужчин и женщин для профилактики и лечения остеопороза в отношении увеличения МПКТ, равно как и снижения риска остеопоротических переломов разной локализации. Соблюдение рекомендаций по приему препаратов этого класса лекарственных средств и мониторинг клинических и морфобиохимических показателей позволяют значительно повысить эффективность терапии и минимизировать риск возникновения нежелательных явлений при длительном лечении.

Список использованной литературы

1. Коваленко В.Н., Поворознюк В.В., Борткевич О.П. и др. Рекомендации по диагностике, профилактике и лечению системного остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде // Укр. ревматол. журн. – 2009. – №3 (37). – С. 23–39.
2. World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. – Geneva: WHO, 2008.
3. Поворознюк В.В. Бисфосфонаты: роль ибандроновой кислоты в лечении постменопаузального остеопороза // Здоров'я України. – 2007. – №5. – С. 1–2.
4. ohnell O., Hertzman P. What Evidence Is There for the Prevention and Screening of Osteoporosis? Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe (Health Evidence Network); 2006. – Accessed at www.euro.who.int/document/e88668.pdf.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века // Проблемы эндокринологии. – 2011. – №1. – С. 35–45.
6. Hirani V., Primatesta P. Vitamin D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: population survey // Age Ageing. – 2005. – Vol. 34. – P. 485–491.
7. Jones G., Nguyen T.V., Sambrook P.N. et al. Progressive femoral neck bone loss in the elderly: Longitudinal findings from the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study // BMJ. – 1994. – Vol. 309. – P. 691–695.
8. Campion J.M., Maricic M.J. Osteoporosis in men // Am. Fam. Phys. – 2003. – Vol. 67. – P. 1521–1526.
9. Kertes J., Dushenat M., Vesterman J.L. et al. Factors contributing to compliance with osteoporosis medication // Isr. Med. Assoc. J. – 2008. – Vol. 10 (3). – P. 207–213.

10. Bass E., French D.D., Bradham D.D. et al. Risk adjusted mortality rates of elderly veterans with hip fractures // *Ann. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 514–519.
11. Fleisch H. et al. // *Brit. J. Clin. Pract.* – 1994. – Vol. 48, №6. – P. 323–326.
12. Fleisch H. Development of bisphosphonates // *Breast Cancer Res.* – 2002. – Vol. 4. – P. 30–34.
13. Cakar S., Selvi F., Keskin C. Bisphosphonates and Bone // *Orthopedic Surgery: www.intechopen.com.*
14. Russell R.G. Bisphosphonates: The first 40 years // *Bone.* – 2011. – Vol. 49. – P. 2–19.
15. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Бисфосфонати в терапії постменопаузального остеопорозу // *Лечащий врач.* – 2007. – №2.
16. Davidson M.R. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment // *J. Midwifery Womens Health.* – 2003. – Vol. 48. – P. 39–52.
17. Шварц Г.Я. Фармакотерапія остеопорозу. – М.: Мед. інформ. агентство, 2002.
18. Бирюкова Е.В. Возможности алендроната в лечении остеопороза // *Consilium Medicum.* – 2014. – №2.
19. Russell R.G. Bisphosphonates: from bench to bedside // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1068. – P. 367–401.
20. Dunford J.E., Thompson K., Coxon F.P. et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2001. – Vol. 296 (2). – P. 235–242.
21. Drake M.T., Clarke B.L., Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice // *Mayo Clin. Proc.* – 2008. – Vol. 83 (9). – P. 1032–1045.
22. Mashiba T., Turner C.H., Hirano T. et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles // *Bone.* – 2001. – Vol. 28 (5). – P. 524–531.
23. Frith J.C., Monkkonen J., Blackburn G.M. et al. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro // *J. Bone Miner. Res.* – 1997. – Vol. 12. – P. 1358–1367.
24. Luckman S.P., Hughes D.E., Coxon F.P. et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – Vol. 13. – P. 581–589.
25. Ridley A.J., Hall A. The small GTP-binding protein who regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors // *Cell.* – 1992. – Vol. 70. – P. 389–399.
26. Nancollas G.H., Tang R., Gulde S. et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite // *Bone.* – 2006. – Vol. 38 (5). – P. 617–627.
27. Rogers M.J. New insights into molecular mechanisms of action of bisphosphonates // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – Vol. 9. – P. 2643–2658.
28. Porras A.G., Holland S.D., Gertz B.J. Pharmacokinetics of alendronate // *Clin. Pharmacokinet.* – 1999. – Vol. 36. – P. 315–328.
29. Dunn C.J., Goa K.L. Risedronate: a review of its pharmacological properties and clinical use in resorptive bone disease // *Drugs.* – 2001. – Vol. 61. – P. 685–712.
30. Gertz B.J., Holland S.D., Kline W.F. et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1995. – Vol. 58. – P. 288–298.
31. Fogelman I., Smith L., Mazess R. et al. Absorption of oral diphosphonate in normal subjects // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1986. – Vol. 24. – P. 57–62.
32. Cremers S.C., Pillai G., Papapoulos S.E. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis // *Clin. Pharmacokinet.* – 2005. – Vol. 44. – P. 551–570.
33. Drake M.T., Cremers S.C. Bisphosphonate therapeutics in bone disease: the hard and soft data on osteoclast inhibition // *Mol. Interv.* – 2010. – Vol. 10. – P. 141–152.
34. Florence R., Allen S., Benedict L. et al. Health Care Guideline Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Eighth Edition/July 2013 // www.icsi.org.
35. Остеопороз / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской (серия «Клинические рекомендации»). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 272 с.
36. Беловол А.Н., Князькова И.И. Остеопороз у мужчин. Особенности диагностики и лечения // *Мед. аспекты здоровья мужчин.* – 2014. – №1 (11). – С. 5–13.
37. Лесняк О.М., Закроева А.Г. Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения проблем комплаентности // *Лечащий врач.* – 2012. – №7.
38. Barf R., Frisch B., von Tresckow E., Barf C. Bisphosphonates in Medical Practice. – Springer, 2007. – 265 p.

Резюме

Клінічна фармакологія бісфосфонатів

І.І. Князькова

У статті розглянуто питання клінічної фармакології, ефективності та переносимості бісфосфонатів. Властивість бісфосфонатів пригнічувати патологічну резорбцію кісткової тканини і стимулювати новоутворення кістки – основа лікувальної дії даних препаратів при остеопорозі. 40-річний клінічний досвід свідчить, що бісфосфонати мають високу ефективність при застосуванні у чоловіків та жінок з метою профілактики та лікування остеопорозу щодо збільшення мінеральної щільності кісткової тканини, а також зниження ризику остеопоротичних переломів різної локалізації. Дотримання рекомендацій щодо прийому препаратів цього класу лікарських засобів і моніторинг клінічних та морфобіохімічних показників дозволяє значно підвищити ефективність терапії та мінімізувати ризик розвитку небажаних явищ при тривалому лікуванні.

Ключові слова: лікування остеопорозу, бісфосфонати, клінічна фармакологія

Summary

Clinical pharmacology of bisphosphonates

I.I. Kniazkova

The article adduces the issues of clinical pharmacology, efficacy and tolerance of bisphosphonates. The ability of bisphosphonates to inhibit pathological resorption of bone tissue and stimulate new bone formation – is a basis of the therapeutic action of these drugs for osteoporosis. 40-year clinical experience gives evidence that bisphosphonates are highly efficient in men and women for prevention and treatment of osteoporosis concerning the increasing of mineral density of bone tissue, as well as the reducing the risk of osteoporotic fractures of different localizations. Compliance with the recommendations for drug administration of this class of drugs and monitoring of clinical and morphological and biochemical indices allows significant increasing the effectiveness of therapy and minimizing the risk of adverse events during the long-term treatment.

Key words: treatment of osteoporosis, bisphosphonates, clinical pharmacology