

## Бисфосфонаты в лечении остеопороза

А.Н. Беловол, И.И. Князькова

Кафедра клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета, Украина

Способность бисфосфонатов подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать новообразование кости — основа лечебного действия этих препаратов при остеопорозе. 40-летний клинический опыт свидетельствует о том, что бисфосфонаты высокоэффективны в профилактике и лечении остеопороза у мужчин и женщин. Они вызывают увеличение минеральной плотности костной ткани и снижают риск остеопоротических переломов разной локализации. Соблюдение рекомендаций по приему препаратов этого класса и мониторинг морфобиохимических показателей позволяют значительно повысить эффективность терапии и минимизировать риск возникновения нежелательных явлений при длительном лечении.

**Ключевые слова.** *Остеопороз, бисфосфонаты, клиническая фармакология.*

**Клин. фармакол. тер., 2014, 23 (5), 75-79.**

Остеопороз — это прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее микроархитектоники и приводящее к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в структуре хронических заболеваний остеопороз занимает четвертое место по социально-экономической и медицинской значимости после сердечно-сосудистых болезней, опухолей и сахарного диабета [2]. У женщин остеопороз встречается в 4 раза чаще, чем у мужчин, особенно в пре- и постменопаузе [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 заболеваемости и смертности, связанных с переломами костей предплечья, проксимального отдела бедренной кости, позвонков. Наиболее тяжелыми осложнениями остеопороза являются переломы проксимального отдела бедра [6]. Установлено, что у 29% мужчин и 56% женщин в возрасте 60 лет, не получающих никакой профилактической терапии, в последующие годы жизни возникнет как минимум один перелом [7]. Около 30% всех переломов бедренной кости отмечаются у мужчин. У каждого восьмого мужчины старше 50 лет в последующие годы

жизни возникает остеопоротический перелом [8]. В течение первого года после перелома шейки бедренной кости умирают до 20% пациентов, а 30% не могут себя полностью обслуживать [9]. Смертность в течение года 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 остеопороза.

Для лечения остеопороза применяют модуляторы костной резорбции в сочетании с препаратами кальция и витамина D. Бисфосфонаты известны химикам с середины XIX века. Свойство бисфосфонатов угнетать осаждение карбоната кальция нашло применение в текстильной и нефтяной промышленности, производстве минеральных удобрений [11]. В начале 60-х прошлого века было установлено, что в жидкостях организма, в частности плазме и моче, содержатся ингибиторы кальцификации. Поскольку еще с 30-х годов было известно, что полифосфаты ингибируют кристаллизацию солей кальция, в частности карбоната, было высказано предположение, что они могут быть природными регуляторами кальцификации мягких тканей. Н. Fleisch и соавт. [12] показали, что неорганический пирофосфат, являющийся побочным продуктом многих биосинтетических реакций в организме, определяется в сыворотке крови и моче и, возможно, предотвращает кальцификацию мягких тканей путем связывания с образующимися кристаллами гидроксиапатита. Авторы предположили, что пирофосфат участвует в регуляции минерализации костей. Однако при приеме внутрь пирофосфат и полифосфаты оказались неактивными вследствие гидролиза пирофосфата в желудочно-кишечном тракте. Поиск стабильных аналогов пирофосфата, устойчивых к ферментативному гидролизу, привел к разработке бисфосфонатов. Они подавляли растворение кристаллов гидроксиапатита, что послужило основанием для изучения способности бисфосфонатов ингибировать резорбцию костей [13], которая была подтверждена в ряде экспериментальных исследований [14]. Первым бисфосфонатом, предложенным для клинического применения, был этидронат натрия, который сильнее других препаратов этой группы ингибировал минерализацию костей. В дальнейшем выяснилось, что подавление минерализации нежелательно, поскольку со временем приводит к остеомалиции. Поэтому были созданы бисфосфонаты второго и третьего поколения, в меньшей степени подавляющие

Адрес: 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХНМУ

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ТАБЛИЦА 1. Классификация бисфосфонатов

Группа	Препараты	Механизм действия
Простые (не содержат атомы азота)	Тилудронат Клодронат Этидронат	Метаболизируются в остеокластах до цитотоксичных аналогов аденозинтрифосфата [19]
Алкил-аминобисфосфонаты	Памидронат Алендронат Ибандронат	Ингибируют фарнезилдифосфатсинтазу и образование мевалоната, необходимого для жизнедеятельности остеокластов [20]
Бисфосфонаты с основными гетероциклическими соединениями, содержащими азот	Ризедронат Золедронат	Ингибируют фарнезилдифосфатсинтазу и образование мевалоната, необходимого для жизнедеятельности остеокластов [20]



Рис. 1. Химическая структура бисфосфонатов [18]

минерализацию костей.

Бисфосфонаты являются стабильными аналогами природных пирофосфатов и отличаются от них по химическому строению (табл. 1, рис. 1): (1) замена атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода (P-C-P) и (2) наличие в боковых цепях двух радикалов, один из которых увеличивает 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 до тех пор, пока не произойдет замена старой кости на новую [17]. Присутствие в структуре бисфосфонатов азота или аминогруппы значительно увеличивает их антирезорбтивную активность по сравнению с таковой препаратов, не содержащих атом азота, в частности этидроната и др. (табл. 2) [21,22].

### Механизм действия бисфосфонатов

Бисфосфонаты обладают высоким сродством к ионам кальция. Проникая в костную ткань, они концентрируются вокруг остеокластов, создавая высокую концентрацию в лакунах резорбции. В исследованиях *in*

*vitro* было показано, что бисфосфонаты уменьшают глубину лакун резорбции и вызывают ряд изменений остеокластов, 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'-( $\beta,\gamma$ -дихлорометил) трифосфат (аналог АТФ), который накапливается в клетках, нарушая их функцию и снижая жизнеспособность [23]. Напротив, высокоактивные аминобисфосфонаты не метаболизируются, а непосредственно ингибируют многие этапы превращения мевалоната в холестерин и изопреноидные липиды (например, геранил-геранилдифосфонат). Эти липиды необходимы для пренилирования многих белков, играющих важную роль в регуляции функции остеокластов [24]. Так, азотсодержащие бисфосфонаты подавляют фарнезилпирофосфат синтетазу – ключевой фермент мевалонатного пути синтеза холестерина и изопреноидных липидов, которые способствуют пренилированию сигнальных G-белков, регулирующих клеточные процессы, необходимые для функционирования и выживаемости остеокластов [25]. Ингибирование модификации белков в остеокластах приводит к апоптозу зрелых клеток, что подтверждается появлением специфических изменений в клетке и структуре ядра [22]. Одновременно отмечается нарушение дифференцировки и созревания клеток-предшественниц остеокластов, что приводит к уменьшению числа остеокластов. Кроме того, данные *in vitro* свидетельствуют о том, что под влиянием бисфосфонатов снижается секреция остеобластами остеокластстимулирующего фактора [26,27]. Таким образом, механизм действия

ТАБЛИЦА 2. Структура и антирезорбтивная активность бисфосфонатов [12]

Препарат	R1	R2	Антирезорбтивная активность	Аффинность
Этидронат	CH	CH <sub>3</sub>	1	1,19
Алендронат	CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	100-<1000	2,94
Ризедронат	CH	CH <sub>2</sub> -3-пиридин	1000-<10000	2,19
Ибандронат	CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )(C <sub>3</sub> H <sub>11</sub> )	1000-<10000	2,36
Золедронат	CH	CH <sub>2</sub> -имидазол	>10000	3,47

**ТАБЛИЦА 3. Некоторые фармакокинетические свойства бисфосфонатов [5]**

Препараты	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Путь элиминации
Алендронат	78	Около 10 лет*	Почечный
Золедронат	22	0,23-1,75 (167*)	Почечный
Ибандронат	Нет данных	10-16	Почечный
Клодронат	Нет данных	13 (неск. лет*)	Почечный
Памидронат	Нет данных	21-35	Почечный
Ризедронат	24	1,5 (480*)	Почечный
Тилудронат	90	150*	Почечный
Этидронат	Нет данных	1-6	Почечный

Примечание: \*период выведения из костей

бисфосфонатов основывается на влиянии на ключевые процессы костного ремоделирования: физико-химическое связывание с гидроксипатитом, прямое воздействие на резорбционную активность остеокластов и стимуляция образования новой кости.

### Фармакокинетика

Бисфосфонаты применяют внутрь или внутривенно. При приеме внутрь бисфосфонаты абсорбируются в кровь из желудочно-кишечного тракта путем транспорта через эпителиальные клетки и межклеточного транспорта через плотные контакты эпителиальных клеток [28]. Частичное всасывание препарата происходит в желудке, а основное — в тонком кишечнике, невсосавшаяся часть выделяется с калом. Абсорбция широко применяемых аминобисфосфонатов составляет в среднем 0,7%, а бисфосфонатов, не содержащих атомы азота, — 2-2,5% [29,30]. Всасывание по существу блокируется, если препарат принимают с пищей или напитками, содержащими кальций и/или магний, с которыми бисфосфонаты могут образовывать нерастворимые соединения. Если эти препараты принимать во время еды, всасывание может снижаться до нуля [31], поэтому бисфосфонаты, например, алендронат, рекомендуется назначать по крайней мере за 30 мин до завтрака [30].

Следует отметить, что при низкой концентрации бисфосфоната в сыворотке возможна очень высокая концентрация его в кости вследствие десорбции, т.е. освобождения с поверхности, на которой он был адсорбирован. При введении бисфосфонатов от 20 до 80% абсорбированного вещества депонируется в костной ткани, где они постоянно активируются в новых локусах ремоделирования и, попадая путем пиноцитоза в остеокласты, ускоряют их апоптоз [32]. Период полувыведения из костной ткани очень длительный. Выведение бисфосфонатов происходит в две фазы: первая — быстрая (обычно несколько часов) и вторая — медленная (несколько дней, а у некоторых лекарственных средств — несколько лет). Около 40–80% дозы препарата выводится через почки, оставшаяся часть поступает в кость. Вторая фаза выведения связана с медленным высвобождением лекарственных средств из костей [33]. Бисфосфонаты не метаболизируются и выводятся с мочой в неизменном виде (табл. 3), что

ограничивает их применение у больных с почечной недостаточностью.

### Фармакодинамика и клиническое применение

Бисфосфонаты являются негормональными специфическими ингибиторами резорбции костной ткани остеокластами и не оказывают прямого действия на формирование костей. Они стимулируют остеогенез, восстанавливают положительный баланс между процессами резорбции и ремоделирования костной ткани, увеличивают минеральную плотность костей (регулируют фосфорно-кальциевый обмен), способствуют формированию нормальной микроархитектоники костной ткани. Клиническая эффективность различных бисфосфонатов зависит от аффинности к минералам костей (табл. 2) и эффективности взаимодействия со специфическими молекулами в клетках-мишенях.

Основные показания, побочные эффекты и противопоказания для назначения современных бисфосфонатов, применяемых для лечения остеопороза, представлены в табл. 4. Этидронат, памидронат и тилудронат практически не применяют для лечения остеопороза. В европейские рекомендации по лечению постменопаузального остеопороза (2012) в качестве препаратов первой линии терапии вошли следующие бисфосфонаты: алендронат, ризедронат, ибандронат, золедроновая кислота. В 2013 г. опубликованы британские рекомендации по диагностике и лечению остеопороза у женщин постменопаузального возраста и пожилых мужчин. В этих рекомендациях указывается, что эффективностью в отношении предупреждения переломов шейки бедра, вертебральных и невертебральных переломов обладают алендронат, ризедронат и золедронат. Дозы бисфосфонатов, применяемых для лечения и профилактики остеопороза, указаны в табл. 5.

Внутривенные формы бисфосфонатов применяют при непереносимости пероральных форм или невозможности соблюдения условия их приема (например, соблюдать вертикальное положение в течение 30-60 мин после приема препарата). Кроме того, возможность введения ибандроната один раз в 3 месяца или золедроната один раз в год обеспечивает лучшую приверженность к терапии.

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 сыворотки 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 назначают [35].

Одним из условий эффективного лечения остеопороза бисфосфонатами при наличии у больного гипокаль-

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ТАБЛИЦА 4. Бисфосфонаты, применяемые для лечения остеопороза (ОП) [33]

Препарат	Показания	Снижение риска переломов*	Побочные эффекты**	Противопоказания
Алендронат	<i>Лечение:</i> постменопаузальный ОП, повышение МПК у мужчин с ОП, ГК-индуцированный ОП у мужчин и женщин <i>Профилактика:</i> постменопаузальный ОП	Позвонки: +++ Невертебральные: ++ Бедро: +++	Эзофагит, боль в животе, диарея, остеонекроз нижней челюсти (редко), мышечноскелетная боль, диспепсия, гастро-эзофагеальный рефлюкс, язва пищевода, дисфагия, гриппоподобные симптомы (редко), атипичные переломы бедра	- замедление опорожнения пищевода (стриктура или ахалазия); - неспособность сидеть или стоять в течение 30 мин; - гиперчувствительность; - гипокальциемия; - КК $\leq$ 35 мл/мин
Ибандронат	<i>Лечение и профилактика:</i> постменопаузальный ОП	Позвонки: +++ Невертебральные: ++ Бедро: +++	Эзофагит, боль в животе, диарея, гриппоподобные симптомы (редко), остеонекроз нижней челюсти (редко), мышечноскелетная боль, диспепсия, гастро-эзофагеальный рефлюкс, язва пищевода, дисфагия, атипичные переломы бедра	- гипокальциемия; - неспособность сидеть или стоять в течение 60 мин; - гиперчувствительность; - КК $\leq$ 35 мл/мин
Ризедронат	<i>Лечение:</i> постменопаузальный ОП, ГК-индуцированный ОП, повышение МПК у мужчин с ОП <i>Профилактика:</i> постменопаузальный ОП, ГК-индуцированный ОП	Позвонки: +++ Невертебральные: ++ Бедро: +++	Эзофагит, боль в животе, диарея, остеонекроз нижней челюсти (редко), мышечноскелетная боль, диспепсия, гастро-эзофагеальный рефлюкс, язва пищевода, дисфагия, атипичные переломы бедра	- неспособность сидеть или стоять в течение 30 мин; - гиперчувствительность; - гипокальциемия; - КК $\leq$ 35 мл/мин
Ризедронат замедленного высвобождения	<i>Лечение:</i> постменопаузальный ОП,	Позвонки: +++ Невертебральные: ++ Бедро: +++	Эзофагит, боль в животе, диарея, остеонекроз нижней челюсти (редко), мышечноскелетная боль, диспепсия, гастро-эзофагеальный рефлюкс, язва пищевода, дисфагия, атипичные переломы бедра	- неспособность сидеть или стоять в течение 30 мин; - гиперчувствительность; - гипокальциемия; - КК $\leq$ 35 мл/мин
Золедроновая кислота	<i>Лечение:</i> постменопаузальный ОП, болезнь Педжета	Позвонки: +++ Невертебральные: ++ Бедро: ++	Инфузионные реакции (лихорадка, миалгия/артралгия, гриппоподобный синдром, головная боль), остеонекроз нижней челюсти (редко), транзиторное повышение креатинина, фибрилляция предсердий, гипокальциемия, атипичные переломы бедра	- гиперчувствительность; - гипокальциемия; - КК $\leq$ 35 мл/мин

Примечания: \* +++ >50%; ++ на 40-50%; - не отмечено снижения риска; \*\* по данным клинических исследований. ГК – глюкокортикоиды, МПК – минеральная плотность костной ткани, КК – клиренс креатинина

циемии является ее коррекция до начала терапии. Обязательной составной частью любой схемы лечения остеопороза является адекватный прием кальция (1–1,5 г/сут) и витамина D (500 МЕ), хотя самостоятельного значения в лечении заболевания они не имеют за исключением предупреждения перелома шейки бедра у пожилых больных с дефицитом витамина D [36]. Лечение остеопороза любым из указанных препаратов должно быть длительным – не менее 3–5 лет.

Главным критерием эффективности антирезорбтивных препаратов является предупреждение переломов у больных с остеопорозом и снижение риска повторных переломов. С целью мониторинга эффективности лечения остеопороза целесообразно использовать показатели денситометрии, маркеры костного ремоделирования и стандартизированные опросники для оценки качества жизни [37]. Для оценки минеральной плотности костной ткани применяют двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DEXA) позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей, которую проводят с интервалом 1 год [38]. Следует учитывать, что об эффективности лечения свидетель-

ствуют не только увеличение минеральной плотности костной ткани, но и отсутствие отрицательной динамики. Желательно определение в динамике уровней маркеров резорбции, например, продуктов деградации коллагена I типа – N-телопептида (NTX) в моче или C-телопептида (CTX) в сыворотке крови. Снижение их уровня через 3 месяца на 30% и увеличение содержания маркеров костеобразования подтверждают эффективность лечения [37].

### Заключение

Способность бисфосфонатов подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать костеобразование – основа лечебного действия этих препаратов при остеопорозе. Сороколетний клинический опыт применения свидетельствует об эффективности бисфосфонатов в профилактике и лечении остеопороза у мужчин и женщин. В контролируемых клинических исследованиях эти препараты вызывали не только увеличение минеральной плотности костной ткани, но и снижение риска остеопоротических переломов. Соблюдение рекомендаций по приему препаратов этого клас-

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ТАБЛИЦА 5. Дозирование бисфосфонатов

Препарат	Профилактика остеопороза	Лечение остеопороза
Алендронат	5 мг/сут внутрь 35 мг/нед внутрь	10 мг/сут внутрь 70 мг/нед внутрь
Ризедронат	5 мг/сут внутрь 35 мг/нед внутрь	5 мг/сут внутрь 35 мг/нед внутрь
Ибандронат	2,5 мг/сут внутрь 150 мг/мес внутрь	2,5 мг/сут внутрь 50 мг/мес внутрь 3 мг каждые 3 мес внутривенно
Золедронат		Внутривенно 5 мг в течение 15 мин 1 раз в год

са лекарственных средств и мониторинг морфобиохимических показателей позволяют повысить эффективность терапии и минимизировать риск возникновения нежелательных явлений при длительном лечении.

- Коваленко В.Н., Поворознюк В.В., Борткевич О.П., Григорьева Н.В., Шуба Н.М., Орлик Т.В. и др. Рекомендации по диагностике, профилактике и лечению системного остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде. Укр ревматол журнал 2009;3(37):23–39.
- World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO, Geneva, 2008.
- Поворознюк В.В. Бисфосфонаты: роль ибандроновой кислоты в лечении постменопаузального остеопороза. Здоров'я України 2007;5:1–2.
- Johnell 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](http://www.euro.who.int/document/e88668.pdf) on 7 January 2011.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века. Проблемы эндокринологии 2011;1:35–45.
- Hiran V, Primates P. Vitamin D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: population survey. Age Ageing 2005;34:485–91.
- Jones G, Nguyen TV, Sambrook PN, et al. Progressive femoral neck bone loss in the elderly: Longitudinal findings from the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. BMJ 1994;309:691–5.
- Campion JM, Maricic MJ. Osteoporosis in men. Am Fam Phys 2003;67:1521–6.
- Kertes J, Dushenat M, Vesterman JL, et al. Factors contributing to compliance with osteoporosis medication 2008;10(3):207–13.
- Bass E, French DD, Bradham DD et al. Risk adjusted mortality rates of elderly veterans with hip fractures. Ann Epidemiol 2007;17:514–9.
- Fleisch H. The use of bisphosphonates in osteoporosis. Brit J Clin Pract 1994;48(6): 323–6.
- Fleisch H. Development of bisphosphonates. Breast Cancer Res 2002;4:30–4.
- Cakarar S, Selvi F, Keskin C. Bisphosphonates and bone. Orthopedic Surgery 2012 [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com).
- Russell RG. Bisphosphonates: The first 40 years. Bone 2011;49:2–19.
- Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза. Лечащий врач 2007;2:78–80.
- Davidson MR. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment. J Midwifery Womens Health 2003;48:39–52.
- Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: Медицинское информационное агентство, 2002, 368 с.
- Бирюкова Е.В. Возможности алендроната в лечении остеопороза. Consilium Medicum 2014;2:90–95.
- Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. Ann NY Acad Sci 2006; 1068:367–401.
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, 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;296(2):235–42.
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. Mayo Clin Proc 2008;83(9):1032–45.
- Mashiba T, Turner CH, 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;28(5):524–31.
- Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM 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;12:1358–67.
  - Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP 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;13:581–9.
  - Ridley AJ, Hall A. The small GTP-binding protein who regulates the assembly of fo-cal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors. Cell 1992;70:389–99.
  - Nancollas GH, Tang R, Gulde S et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. Bone 2006;38(5):617–27.
  - Rogers MJ. New insights into molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Curr Pharm Des 2003;9:2643–58.
  - Porras AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of alendronate. Clin Pharmacol Ther 1999;66:315–28.
  - Dunn CJ, Goa KL. Risedronate: a review of its pharmacological properties and clinical use in resorptive bone disease. Drugs 2001;61:685–712.
  - Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Freeman A, Quan H, et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. Clin Pharmacol Ther 1995;58:288–98.
  - Fogelman I, Smith L, Mazess R, Wilson MA, Bevan JA. Absorption of oral diphosphonate in normal subjects. Clin Endocrinol (Oxf) 1986;24:57–62.
  - Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. Clin Pharmacokinet 2005;44:551–70.
  - Drake MT, Cremers SC. Bisphosphonate therapeutics in bone disease: the hard and soft data on osteoclast inhibition. Mol Interv 2010;10:141–52.
  - Florence R, Allen S, Benedict L. et al. Health Care Guideline Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Eighth Edition/July 2013. [www.icsi.org](http://www.icsi.org).
  - Остеопороз. Под ред. О.М.Лесняк, Л.И.Беневоленской. 2-е изд. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2011;272 с.
  - Беловол А.Н., Князькова И.И. Остеопороз у мужчин. Особенности диагностики и лечения. Медицинские аспекты здоровья мужчин 2014;1(11):5–13.
  - Лесняк О.М., Закроева А.Г. Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения проблем комплаентности. Лечащий врач 2012;7:94–9.
  - Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonates in Medical Practice. Springer, 2007; 265 pp.

## Bisphosphonates in the treatment for osteoporosis

A.N.Bilovol, I.I.Knyazkova

The ability of bisphosphonates to inhibit pathological bone resorption and to stimulate new bone formation is the basis for their therapeutic effect in osteoporosis. A 40-year clinical experience suggests that bisphosphonates are highly effective for the prevention and treatment of osteoporosis in both men and women. Bisphosphonates increase bone mineral density and reduce the risk of osteoporotic fractures. Compliance with medical recommendations for medications of this class and monitoring of clinical, morphological and biochemical parameters can increase the effectiveness of therapy and minimize the risk of adverse events during long-term treatment.

**Keywords.** *Osteoporosis, bisphosphonates, clinical pharmacology.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2014, 23 (5), 75–79.**