

В.В. Поворознюк, Институт геронтологии АМН Украины, Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, г. Киев

# Бисфосфонаты: роль ибандроновой кислоты в лечении постменопаузального остеопороза

## История бисфосфонатов

Бисфосфонаты (БС) известны еще с середины XIX в., когда в 1865 г. в Германии был осуществлен их первый синтез. БС — устойчивые аналоги встречающихся в природе соединений пирофосфата. В медицине БС используются с 1960 г. Первый БС — этидронат — был синтезирован более 100 лет назад (H. Von Baeyer, K.A. Hofmann, 1897). Его применяли в лечении заболеваний человека (C.A.L. Bassett et al., 1969). В основном БС используют как ингибиторы коррозии или комплексные агенты в различных отраслях промышленности при изготовлении тканей, минеральных удобрений, нефтепереработке. Их свойство угнетать осаждение карбоната кальция применяется в профилактике зубных отложений (L.J. Blomen, 1995). Однако только в последние три десятилетия на основе БС были разработаны лекарственные препараты для лечения заболеваний костной ткани, зубов и нарушений метаболизма кальция.

Первое сообщение о биологических свойствах БС было опубликовано в 1968 г. (H. Fleisch et al., 1968). Исследователи установили, что плазма и моча содержат соединения, предупреждающие осаждение фосфата кальция, что обусловлено действием неорганического пирофосфата (H. Fleisch, S. Bisaz, 1962). In vitro было показано, что пирофосфаты уменьшают формирование и растворение кристаллов фосфата кальция. Поскольку пирофосфаты были способны уменьшать эктопическую кальцификацию in vivo, было высказано предположение, что они могут выступать в роли физиологического регулятора процесса кальцификации, а также, возможно, декальцификации. Концентрация пирофосфатов в участке кальцификации определялась активностью местных пирофосфатаз (H. Fleisch, R.G.G. Russell, F. Straumann, 1966).

Так как пирофосфаты вследствие быстрого гидролиза не могут активно влиять на организм при приеме внутрь и парентеральном введении, эти соединения используются с диагностической целью при проведении сцинтиграфии, а также в лечении зубных камней. Позже были разработаны БС, которые по своим физико-химическим свойствам подобны пирофосфатам, однако резистентны к ферментативному гидролизу, что позволяет преодолеть их метаболическую деградацию.

БС, ранее ошибочно называвшиеся дифосфонатами, характеризуются двумя С-Р связями. Если эти связи расположены на одном и том же атоме углерода, соединения называются «двоенными БС» и являются аналогами пирофосфатов, у которых атом углерода заменяет кислород. В литературе эти соединения обычно называют бисфосфонатами. БС селективно присоединяются к костной ткани, так как имеют высокую степень сродства к гидроксилатапиту, где они уменьшают резорбцию и ремоделирование костной ткани путем влияния на активность остеокластов, что послужило основанием для их эффективного использования в лечении болезней костной ткани (болезнь Педжета и метастатические поражения костной ткани) (J.P. Devogelaer, 2002; J.J. Body, 2001; I.R. Reid et al., 2005). В настоящее время БС являются препаратами первой линии при лечении постменопаузального остеопороза (S.F. Hadgson et al., 2003; C.H. Chesnut et al., 2004; H.G. Bone et al., 2004).

Структура Р-С-Р предусматривает множество возможных вариантов соединений за счет модификации двух боковых цепей на атоме углерода или этерификации фосфатных групп. Ранние исследования показали, что главным компонентом БС является фрагмент Р-С-Р, определяющий их сродство к костной ткани. Однако создание химических модификаций в положениях R1 и R2 структуры БС привело к прогрессивному увеличению антирезорбтивного потенциала и изменениям в сродстве БС к костной ткани

(рис.; табл. 1). Фрагмент R1 определяет до-полнительную аффинность: замена атома водорода гидроксильной группой в положении R1 увеличивает сродство к гидроксилатапиту примерно в два раза. Вместе с тем очевидные различия БС в сродстве к костной ткани предполагают, что фрагмент R1, возможно, не единственный определяющий фактор указанного сродства. Введение компонентов азота (первичного и третичного, или гетероциклического кольца) в положение R2 увеличило антирезорбтивный потенциал БС в три раза по сравнению с БС, не содержащими азот. Однако важным является не только наличие атомов азота, но и их положение в молекуле, так как антирезорбтивный потенциал может отличаться более чем в 700 раз между изомерами одного и того же БС. Кроме того, недавние исследования показывают, что различные группы азота в положении R2 могут вносить свой вклад в сродство к гидроксилатапиту содержащих азот БС.

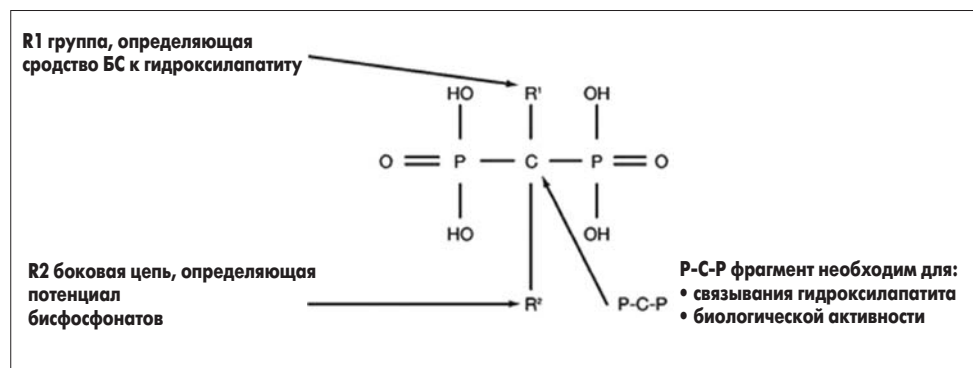


Рис. Химическая структура бисфосфонатов

Таблица 1. Структура и относительный антирезорбтивный потенциал бисфосфонатов

Бисфосфонат	R1	R2	Потенциал	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 – <10 000	2,19
Ибандронат	CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N (CH <sub>3</sub> ) (C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> )	1000 – <10 000	2,36
Золендронат	CH	CH <sub>2</sub> - имидазол	>10 000	3,47

В настоящее время для лечения заболеваний костной ткани применяются семь соединений БС: этидронат, клондронат, памидронат, алендронат, ибандронат (при первичном (постменопаузальном, а также у мужчин) и вторичном (глюкокортикоид-индуцированном) остеопорозе, болезни Педжета, злокачественной гиперкальциемии), ризедронат, золендронат.

Не так давно для клинического применения стали доступны новые БС, в частности, алендронат и ибандронат, которые предотвращают резорбцию костной ткани без нарушения ее минерализации.

На основе использования замещения азота в боковой цепи БС могут быть разделены на 4 химические группы:

- БС без замещения азота (этидронат, клондронат, тилудронат);
- аминокислоты (памидронат, алендронат, неридронат);
- аминокислоты с заменой атома азота (олпадронат, ибандронат);
- БС с основными гетероциклическими соединениями, содержащими азот (ризедронат, золендронат).

## Механизм действия бисфосфонатов

Главное действие БС на скелет заключается в замедлении минерализации кости и хряща, а также ингибировании вызываемой остеокластами резорбции костной ткани. В случае этидроната ингибирование минерализации происходит в дозах, почти эквивалентных тормозящим резорбцию костной ткани (N.B. Watts et al., 1990; C. Vitte et al., 1990; S.T. Harris et al., 1994). Благодаря этой особенности этидронат используется при гетеротопной кальцификации после хирургических вмешательств на бедре при паралигии. Замедление минерализации связывают с ин-

гибированием роста кристаллов. Для алендроната доза, нарушающая минерализацию костной ткани, в 6 тыс. раз выше эффективной антирезорбтивной дозы.

В то время как эффект БС на рост кристалла частично зависит от Р-С-Р структуры и связывания ими гидроксилатапита — основной структурной единицы минерального матрикса, определяющими в отношении воздействия БС на резорбцию кости являются модификации боковой цепи. В культуре ткани БС замедляют нормальную и стимулируемую резорбцию костной ткани и предотвращают остеолитический, вызываемый многими факторами, в том числе паратиреоидным гормоном, кальцитриолом, простагландинами и др. In vivo они предотвращают резорбцию метафизов растущих крыс и остеопороз в различных экспериментальных моделях, вызываемых иммобилизацией, введением гепарина, кортикостероидов, тироксина и недостаточностью гонад (H. Fleish, 1995).

БС также замедляют резорбцию кости, вызванную продуктами распада опухолей in vitro и in vivo.

Связываясь с гидроксилатапитом, БС накапливаются в участках резорбции кости под активно резорбирующими остеокластами. В пределах остеокластов БС вызывают много изменений, которые снижают их способность к резорбции костной ткани (потеря щеточной каймы, разрушение цитоскелета, неспособность остеокластов к передвижению или связыванию с костной тканью). БС могут также вызывать апоптоз остеокластов, который вносит свой вклад в антирезорбтивную активность. В отличие от их прямого влияния на остеокласты БС могут защищать остециты и остеобласты от апоптоза, вызванного глюкокортикоидами.

Действие БС на резорбцию кости существенно различается. Существуют и различия в их сравнительной активности с различными системами тестов. В перспективе клинического использования вызывают интерес новые БС с минимальным нежелательным влиянием на минерализацию и выраженным антирезорбтивным действием. В этом аспекте значительную активность без увеличения влияния на минерализацию кости или изменения их сродства к гидроксилатапиту проявляют аминокислотные. Памидронат приблизительно в 100 раз мощнее этидроната в предотвращении резорбции метафиза у крыс (табл. 2). Алендронат в 10 раз более мощный, чем памидронат. Имеется некоторая зависимость активности БС от длины боковой цепи. Однако увеличение длины боковой цепи за счет более 4 атомов углерода приводит к уменьшению активности БС (неридронат). Расширение антирезорбтивного действия может быть достигнуто с помощью добавления боковых цепей



Владислав Владимирович Поворознюк

к аминокислоте (ибандронат) или циклической замены, особенно содержащей азот (ризедронат).

## Роль бисфосфонатов в лечении остеопороза

В последние годы увеличился интерес к возможности использования БС в лечении остеопороза (J.E. Compston, 1994; G.A. Rodan, H. Fleisch, 1996; H. Fleisch, 1997). Все представители этой группы лекарственных препаратов способны существенно замедлять ремоделирование костной ткани, а БС последних поколений оказывают существенное влияние и на ее резорбцию. Наиболее изученным БС является этидронат. 20 лет назад впервые была применена непрерывная терапия постменопаузального остеопороза этидронатом, результаты которой вызвали определенное недоумение: у больных развивалась остеопения и гиперфосфатемия (A. Heaney et al., 1997). Через десятилетия исследователи остановились на циклических режимах применения БС, а этидронат в таком режиме приема был одобрен для лечения остеопороза во многих странах, кроме США. Недавно проведенное многоцентровое исследование показало, что прерывистая циклическая терапия этидронатом (400 мг/д 2 недели, каждые 13 недель, в сочетании с кальцием и витамином D) в течение 4 лет приводит к увеличению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) позвоночника и бедра (соответственно на 4 и 2% выше показателей в контрольной группе), но в течение третьего года исследования увеличилась частота переломов (D.W. Axelrod, S.L. Teitelbaum, 1994). Таким образом, вопрос о том, обладает ли этидронат защитным действием от вертебральных переломов при прерывистом циклическом режиме, все еще остается открытым (H. Fleisch, 1999). В настоящее время исследователи сосредоточили свое внимание на новых БС — алендронате, тилудронате, памидронате и ризедронате.

Ризедронат (3-пиридинил-2-гидроксиэтилидин БС) оказывает более быстрое и существенное влияние на костную ткань осевого скелета по сравнению с этидронатом (S.A. Khan et al., 1994). Существенное влияние БС на скелет объясняется снижением скорости ремоделирования в трабекулярной кости осевого скелета. При этом влияние на компактную кость незначительно, что обусловлено более низким метаболизмом компактной костной ткани по сравнению с губчатой. БС второго и третьего поколений не вызывают нарушений минерализации костной ткани или избыточного угнетения процессов костного ремоделирования. Они представляют собой высокоэффективные средства для лечения остеопороза, но их способность предотвращать новые переломы до конца не изучена.

Фосамакс (алендронат натрия, торговая марка MSD) — аминокислотный бисфосфонат, который

Таблица 2. Сравнительная антирезорбтивная активность бисфосфонатов

Бисфосфонаты	Активность
Этидронат	1
Клондронат	10
Тилудронат	10
Памидронат	100
Алендронат	1 000
Ризедронат	5 000
Ибандронат	10 000
Золендронат	20 000



действует как мощный специфический ингибитор остеокластиндуцированной резорбции костной ткани, нормализующий скорость перестройки кости, что позволяет относить его к патогенетическим антирезорбтивным средствам. В результате лечения фосамаксом формируется кость нормального качества без нарушения минерализации. Наличие Р-С-Р структуры определяет резистентность фосамакса к гидролизу и ограничивает его возможность проникать через клеточные мембраны, что объясняет его низкую токсичность. В экспериментальных исследованиях было показано, что фосамакс избирательно концентрируется на поверхностях резорбции кости под присоединившимся остеокластом. В процессе резорбции остеокласты могут потерять активность, что определяется отсутствием щеточной каймы (плазмолемной оборки), характеризующей активную резорбцию кости, поскольку в этой области происходит выделение остеокластами лизосомальных ферментов (в том числе кислой фосфатазы, проколлагеназа) и кислоты. Следовательно, формирующиеся в процессе резорбции лакуны будут мелкими, что в дальнейшем приведет к установлению положительного баланса между формированием и резорбцией костной ткани. Уменьшение количества резорбированной кости менее выражено, чем связанное с ним увеличение вновь сформированной нормальной костной ткани, что приводит к приросту костной массы, повышению ее минеральной плотности при лечении фосамаксом.

Исследования последних лет показали, что длительное использование БС приводит к уменьшению частоты переломов у пациентов с остеопорозом (табл. 3).

Таблица 3. Рандомизированные клинические исследования по изучению эффективности антирезорбтивной терапии у постменопаузальных женщин с остеопорозом и переломами (R. Marcus, M. Wong, H. Heath, J.L. Stock, 2002)

Авторы, годы	Терапевтический агент (доза / продолжительность)	Объект исследования и дизайн
Liberman et al., 1995	Алендронат (5, 10 или 20 мг/д, 20 мг/д, 5 мг/д на 3-м году исследования), кальций, 500 мг/д. ДИ: 3 года	994 пациента в 37 центрах. Средний возраст – 64 года (45-80 лет). ПКО: МПКТ поясничного отдела позвоночника. ВКО: индексы деформации позвонков, рост, ВП, НВП. Прекращение лечения: 16%
Black et al., 1996	Алендронат (5 мг/д, доза увеличивалась до 10 мг/д на 24 мес.), кальций (500 мг/д), витамин D (250 МЕ/д) у 82% пациентов. ДИ: 2,9 г (в среднем)	2027 пациентов в 11 центрах. Средний возраст – 71 год (56-81 год). ПКО: ВП. ВКО: клинически установленные переломы и снижение роста. Прекращение лечения: 11-13%
Cummings et al., 1998	Алендронат (5 мг/д, доза увеличивалась до 10 мг/д на 24 месяца), кальций (500 мг/д), витамин D (250 МЕ/д) у 82% пациентов. ДИ: 4,2 года (в среднем)	4432 пациента в 11 центрах. Средний возраст – 68 лет (54-81 год). ПКО: клинически установленные переломы с тертильным анализом МПКТ шейки бедренной кости. ВКО: ВП, снижение роста. Прекращение лечения: 17-19%
Pols et al., 1999	Алендронат (10 мг/д), кальций (500 мг/д). ДИ: 1 год	1908 пациентов в 153 центрах. Средний возраст – 63 года (39-84 года). ПКО: МПКТ поясничного отдела позвоночника. ВКО: маркеры костного ремоделирования, НВП и побочное действие. Прекращение лечения: 11%
Harris et al., 1999	Ризедронат (2,5 или 5 мг/д, доза 2,5 мг/д прекращена после 1 г), кальций (1000 мг/д у всех пациентов), витамин D (до 500 МЕ/д) у 9% пациентов. ДИ: 3 года	2458 пациентов в 110 центрах. Средний возраст – 69 лет (<85 лет). ПКО: ВП. ВКО: НВП. Прекращение лечения: 42%
Reginster et al., 2000	Ризедронат 2,5 или 5 мг/д (2,5 мг доза, прекращаемая после 1 г), кальций (1000 мг/д), витамин D (до 500 МЕ/д) у 35% пациентов. ДИ: 3 года	1226 пациентов в 80 центрах. Средний возраст – 71 год. ПКО: ВП. ВКО: НВП. Прекращение лечения: 42%
McClung et al., 2001	Ризедронат (2,5 или 5 мг/д), кальций (1000 мг/д), витамин D (при его низком уровне). ДИ: 3 года	9497 пациентов. Средний возраст – 78 лет (>70 лет). ПКО: переломы бедра. ВКО: НВП. Прекращение лечения: 50%
Примечания. Остеопороз диагностировался при МПКТ позвоночника и шейки бедренной кости менее 2,0 SD (референтная база пременопаузальных белых женщин) и/или при наличии переломов позвонков; ДИ – длительность исследования; ПБ – перелом бедра; ВП – вертебральные переломы; НВП – неverteбральные переломы; ПКО – первичные критерии оценки; ВКО – вторичные критерии оценки.		

Как показывают проведенные исследования, алендронат имеет достаточно широкое терапевтическое окно; он относительно безопасен и достаточно эффективен в предотвращении потери костной ткани у пациентов с установленным остеопорозом. Исследование эффективности алендроната (фосамакса) на протяжении 3 лет у 994 постменопаузальных женщин с остеопорозом показало, что препарат способствует значительному увеличению минеральной плотности костной ткани во всех участках скелета (от 2,2 до 8,8%). Наибольший эффект отмечен в позво-

ночника (U.A.Libermann et al., 1995; E. Seeman et al., 1999). В исследовании Fosamax International Trial (FOSIT), в котором участвовало более 1 тыс. постменопаузальных женщин с низкой МПКТ, показано, что алендронат увеличивает костную массу, положительно влияет на биохимические маркеры костного ремоделирования и снижает частоту остеопоротических переломов. Эффект препарата проявляется с третьего месяца лечения, а к концу 1 года терапии выявляется снижение частоты невертебральных переломов на 47% (H.A.P. Pols, D. Felsenberg, D.A. Hanley et al., 1999). Кроме того, в исследовании Fracture Intervention Trial (FIT) по изучению эффективности алендроната он достоверно снижал частоту возникновения переломов у пациенток с установленным остеопорозом. В исследовании FIT-1, в котором участвовало 6459 постменопаузальных женщин с низкой МПКТ и вертебральными переломами в анамнезе, было показано, что фосамакс снижает риск последующих переломов бедра на 51% (p=0,047), новых компрессионных переломов позвоночника – на 47% (p<0,001), множественных (2 и более) переломов позвонков – на 90%, p<0,001 (D. Black et al., 1996). В исследовании FIT-2, в котором принимали участие 4432 пациентки с остеопорозом без вертебральных переломов в анамнезе, установлено снижение риска переломов бедра на 56% (относительный риск RR=0,44 (0,18-0,97) 95% ДИ), морфометрически установленных переломов позвонков – на 44% (RR=0,56 (0,39-0,80) 95% ДИ) и переломов различной локализации – на 36% (RR=0,64 (0,50-0,82) 95% ДИ). В исследовании, проведенном Levis и соавт. (2002), показано, что алендронат в дозе 5 мг через 6 меся-

1999; P. Ravn, S.R. Weiss, J.A. Rodriguez-Portales et al., 2000; M.M. Luckey, N. Gilchrist, H.G. Bone et al., 2003) доказано положительное влияние алендроната в профилактике остеопороза. Так, исследование Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC), в котором изучалась эффективность двух доз алендроната (2,5 и 5 мг) в течение 4 лет, показало достоверное увеличение МПКТ (4% – в поясничном отделе позвоночника и 3% – в шейке бедра) у пациенток, принимавших препарат в дозе 5 мг/д (P. Ravn, M. Bidstrup, R.D. Wasnich et al., 1999).

Алендронат обычно назначался в дозе 10 мг ежедневно, однако в связи с частыми побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта была предложена доза 70 мг один раз в неделю, которая оказалась такой же эффективной при значительно меньшей частоте осложнений (T. Schnitzer et al., 2000; N. Watts, 2001).

В мультицентровом двойном плацебо контролируемом исследовании Study-159 (D. Hosking, S. Adami, D. Felsenberg et al., 2003) проведено изучение сравнительной эффективности алендроната (70 мг 1 раз в неделю) и ризедроната (5 мг/д) у 549 постменопаузальных женщин в возрасте 60-90 лет с низкой МПКТ и отсутствием вертебральных переломов в анамнезе. В этом исследовании алендронат показал более выраженное снижение биохимических маркеров костной резорбции, а также увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и во всех измеряемых точках бедра.

В недавню проведенном метаанализе (A. Cranney, G. Wells, A. Willan et al., 2002) было проведено сравнение эффективности различных БС в снижении риска остеопоротических переломов (табл. 4)

Таблица 4. Эффект различных бисфосфонатов в снижении риска остеопоротических переломов

Терапевтический агент, доза	Число исследований (пациентов)	RR (95 % ДИ)	p (для RR)
Вертебральные переломы			
Алендронат (5-40 мг)	8 (9360)	0,52 (0,43-0,65)	<0,01
Ризедронат	5 (2640)	0,64 (0,54-0,77)	0,01
Этидронат (400 мг)	9 (1076)	0,63 (0,44-0,92)	0,02
Невертебральные переломы			
Алендронат (5 мг)	8 (8603)	0,87 (0,73-1,02)	0,09
Алендронат (0-40 мг)	6 (3723)	0,51 (0,38-0,69)	<0,01
Ризедронат	7 (12 958)	0,73 (0,61-0,87)	<0,01
Этидронат	7 (867)	0,99 (0,69-1,42)	0,97

Интересными представляются исследования, изучавшие аддитивный эффект БС и заместительной гормонотерапии (ЗГТ) (S.J. Wimalawansa, 1998; R. Lindsay, F. Cosman, R.A. Lobo, 1999; H.G. Bone, S.L. Greenspan, C. McKeever et al., 2000; S. Palomba, Jr.F. Orio, A. Colao et al., 2002). Показано, что комбинированное назначение препаратов (ЗГТ) и этидроната у постменопаузальных женщин в течение 4 лет приводит к более выраженному увеличению МПКТ в поясничном отделе позвоночника и бедре по сравнению с монотерапией каким-либо одним препаратом (S.J. Wimalawansa, 1998). Lindsay и соавт. изучили эффект сочетанного применения ЗГТ и алендроната (10 мг/д) у 428 постменопаузальных женщин с установленным остеопорозом. Пациентки в течение 1 года принимали ЗГТ, а потом были рандомизированы на две группы: первая продолжала ЗГТ в сочетании с плацебо, а вторая получала ЗГТ и алендронат. В последней группе выявлено достоверно большее увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (3,6 по сравнению с 1,0%; p<0,001) и шейке бедра (2,7 и 0,5% соответственно; p<0,001). В исследовании Bone и соавт. изучалась эффективность сочетанной терапии алендронатом (10 мг/д) и конъюгированными эстрогенами (0,625 мг/д) в течение 2 лет без предшествующего применения ЗГТ (H.G. Bone, S.L. Greenspan, C. McKeever et al., 2000), в котором также было установлено более выраженное положительное влияние комбинированной терапии на МПКТ и маркеры костного ремоделирования.

В связи с отрицательными результатами исследования WHI и рекомендациями о применении ЗГТ не более 5 лет Ascott-Evans и соавт. (2003) в проспективном плацебо контролируемом исследовании изучили эффект алендроната после прекращения курса ЗГТ.

Пациентки были рандомизированы на две группы: первая принимала алендронат (10 мг/д), вторая – плацебо (в виде пластыря) в течение 1 года. Установлено снижение МПКТ на 3,2% в поясничном отделе позвоночника у пациенток, принимавших плацебо, по сравнению с достоверным увеличением МПКТ у пациенток, получавших алендронат (на 3,2%).

В рандомизированном двойном исследовании Johnell и соавт. (2002) изучен комбинированный эффект применения алендроната (10 мг/д) и представителя селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СЭРМ) – ралоксифена (60 мг/д). В группе, получавшей монотерапию ралоксифеном, было установлено увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 2,1%, в группе, принимавшей алендронат, – на 4,3%, в группе пациенток, получавших комбинированное лечение в течение 1 года, – на 5,3%.

Ибандронат в лечении остеопороза

Ибандронат – мощный, азот-содержащий БС, который был разработан фирмами Roche и GlaxoSmithKline для профилактики и лечения остеопороза у постменопаузальных женщин для уменьшения риска позвоночных переломов. В феврале 2004 г. ибандронат был одобрен Европейской комиссией для ежедневного назначения с целью профилактики и лечения постменопаузального остеопороза. В мае 2003 г. FDA одобрило одноразовую ежедневную формулу ибандроната. Кроме того, в Европе этот препарат используется для лечения осложнений со стороны костной ткани, связанных с раком. Препарат изучен в клинических испытаниях, в которых принимали участие 9 тыс. пациентов. Показано,

что ибандронат эффективно уменьшает частоту новых позвоночных переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом и имеет благоприятный профиль безопасности. Ибандронат – пока единственный БС, доказано уменьшающий риск позвоночных переломов с междвовым интервалом более двух месяцев. Ежемесячное назначение ибандроната сопоставимо по эффективности с обычным режимом БС, способствуя более удобному лечению и профилактике постменопаузального остеопороза. Продолжающаяся клиническая программа развития для ибандроната оценивает интермиттирующие внутривенные режимы его дозировки.

Связь структуры и активности ибандроната

Ибандронат (ибандроновая кислота) имеет химическое название 3-(N-метил-N-пентил)-амино-1-гидроксипропан-1, 1-дифосфоновая кислота, молекулярную формулу C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>7</sub>P<sub>2</sub> и включен в фармацевтические приготовления как натриевая соль. Соединение имеет оптимальное структурное устройство: гидроксильная группа (ОН) в положении R1 обуславливает высокую аффинность ибандроната к костной ткани, а третичная группа азота [CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>N (CH<sub>3</sub>) (C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>)] в положении R2 предоставляет соединению мощный антирезорбтивный потенциал. Ибандронат обладает сильной аффинностью к гидроксилapatиту, минералу фосфата кальция в костной ткани, сильно ингибирует опосредованную остеокластами резорбцию костной ткани без непосредственного влияния на ее формирование. Кроме того, ибандронат селективно ингибирует активность остеокластов и не влияет на их пополнение за счет клеток-предшественников.

Продолжение следует.

