

# Лечение бисфосфонатами и патология пищевода

А.Е. Каратеев

НИИ ревматологии РАМН, Москва

*Обсуждается проблема побочных эффектов при использовании бисфосфонатов. Отмечено, что существенное значение для реальной клинической практики имеют осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, которые наблюдаются у 20–30% пациентов и являются основной причиной отказа от лечения. Этот аспект переносимости бисфосфонатов тщательно изучается, поскольку, помимо неспецифических симптомов (диспепсия или гастралгия), некоторые представители этой лекарственной группы способны вызывать и весьма серьезные специфические осложнения — язвы пищевода. Значительно уменьшить риск подобных осложнений, по-видимому, помогут использование новых препаратов и лекарственных форм, а также тщательный учет факторов риска при их назначении, четкие инструкции по применению и своевременный контроль за состоянием больных.*

**Ключевые слова:** гастродуоденальная патология, бисфосфонаты, алендронат, ибандронат.

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев [aekarateev@rambler.ru](mailto:aekarateev@rambler.ru)

## BISPHOSPHONATE TREATMENT AND ESOPHAGEAL DISEASE

A.E. Karateyev

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The problem of adverse reactions caused by the use of bisphosphonate is discussed. Gastrointestinal reactions that are observed in 20–30% of patients and a main reason for refusal to be treated are noted to be of considerable importance for real clinical practice. This aspect of bisphosphonate intolerance is being thoroughly investigated since some representatives of this drug group are able to induce very serious specific complications, such as esophageal ulcers, in addition to nonspecific symptoms (dyspepsia or gastralgia). The administration of novel drugs and formulations, careful consideration of risk factors in their prescription, clear use instructions, and timely monitoring the patients' status seem to assist in substantially reducing the risk of such reactions.*

**Key words:** gastroduodenal pathology, bisphosphonates, alendronate, ibandronate.

**Contact:** Andrei Evgenyevich Karateyev [aekarateev@rambler.ru](mailto:aekarateev@rambler.ru)

Поражение пищевода — частое осложнение лекарственной терапии. Хотя эта патология изучена недостаточно, хорошо известно, что ее развитие весьма характерно при лечении такими лекарственными группами, как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), антибиотики из группы тетрациклинов и препараты калия [1, 2].

В качестве иллюстрации значения данной проблемы можно привести исследование эффективности современного гастропротектора эзомепразола для профилактики патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанной с приемом низких доз АСК, используемых в качестве антитромботического средства. В ходе этого рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) 991 больной в течение 6 мес получал АСК в дозе 75–325 мг, при этом половина пациентов — на фоне приема эзомепразола, а половина — на фоне использования плацебо-гастропротектора. Всем пациентам на момент включения в исследования выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), и они не имели видимой патологии верхних отделов ЖКТ. В конце наблюдения в подгруппе больных, оставшихся без эффективной профилактики (получавших плацебо), частота эрозивного эзофагита составила 18,3% (!), что, кстати, существенно превышало частоту типичной для негативного действия НПВП патологии — язв желудка, которые были выявлены лишь у 5,4% [3].

В середине 90-х годов прошлого века в спектре осложнений, связанных с ятрогенным воздействием на ЖКТ, обогатилась новая патология — тяжелое повреждение слизистой оболочки пищевода у больных, получающих антиостеопоротическую терапию. Ее возникновение, как сейчас представляется, было связано с началом широкого клинического использования алендроната, одного из наиболее известных представителей лекарственной группы бисфосфонатов [1].

Остеопороз (ОП) — серьезная медицинская и социальная проблема, глобальное значение которой определяется общим старением популяции и заметным увеличением доли людей пожилого возраста. Прогрессирующее нарушение минеральной плотности кости приводит к развитию опасных переломов, прежде всего шейки бедра и позвоночника, — угрожающих жизни осложнений, лечение которых требует существенных (колоссальных на уровне государства) материальных затрат [4–7].

Врачи всех специальностей, занимающиеся данной проблемой, крайне заинтересованы в появлении действенного терапевтического воздействия на ОП. Таким средством стали современные бисфосфонаты — лекарства, подавляющие костную резорбцию и представляющие собой синтетический модифицированный аналог гидроксипатита, основу минерального комплекса человеческой кости. Сегодня они, несомненно, являются наиболее эффективным и удоб-

ным средством профилактики и лечения ОП. Поэтому появление на фармакологическом рынке алендроната (аминобисфосфоната), антиостеопоротического препарата новой генерации, обладающего хорошей биодоступностью, высокой эффективностью и в целом благоприятной переносимостью (что доказано серией масштабных и длительных РКИ), было с энтузиазмом воспринято мировой медицинской общественностью [4–8].

Однако применение бисфосфонатов, как и любого другого класса современных лекарств, связано с определенным риском развития побочного действия. Спектр нежелательных явлений, возникающих при применении бисфосфонатов, довольно велик и включает гриппоподобное состояние, головные и мышечные боли, артралгии, головокружение и другие симптомы, которые в большинстве случаев выражены умеренно или незначительно и не требуют отмены терапии. Опасные осложнения — остеонекроз нижней челюсти, нарушение функции почек и сердечного ритма — развиваются редко, обычно при наличии серьезной коморбидной патологии [9].

Существенно большее значение для реальной клинической практики имеют осложнения со стороны ЖКТ — они отмечаются очень часто (у 20–30% пациентов) и являются основной причиной отказа от лечения. Этот аспект переносимости бисфосфонатов тщательно изучается, поскольку, помимо неспецифических симптомов (диспепсия или гастралгии), некоторые представители этой лекарственной группы способны вызывать и весьма серьезные специфические осложнения — язвы пищевода. Эта достаточно редкая патология сопровождается выраженными клиническими симптомами (загрудинные боли, дисфагия, стойкая изжога), осложняется кровотечением и перфорацией, с трудом поддается терапии, а рубцевание язв может приводить к формированию рубцовой стриктуры. Язвы пищевода, несомненно, более опасны, чем эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки. В этом их существенное отличие от эрозивного эзофагита — типичного осложнения распространенной в современной популяции гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которое часто выявляется при эндоскопическом исследовании.

Показательны данные американских исследователей, оценивших частоту обнаружения подобной патологии с 1991 по 2001 г. по данным одного из скоропомощных госпиталей Детройта. За 10 лет там было выполнено 7564 ЭГДС, причем в подавляющем большинстве случаев по поводу язвенной болезни, ГЭРБ, варикозного расширения вен пищевода и онкологических заболеваний. Язвы пищевода определены у 88 больных (!), причем у 20 (22,7%) причиной их развития являлся прием лекарств. У 44 больных, т. е. у каждого 2-го, язвы пищевода оказались причиной летального исхода [10].

Понятно, что появление этой редкой патологии у пожилых пациентов, получавших антиостеопоротическую терапию, вызвало серьезную обеспокоенность специалистов. Появилась большая обзорная статья D.Y. Graham под названием «What the gastroenterologist should know about the gastrointestinal safety profiles of bisphosphonates» («Что следует знать гастроэнтерологу о гастроинтестинальном профиле безопасности бисфосфонатов») [11].

Причина негативного влияния бисфосфонатов на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ до конца не выясне-

на. Вероятно, речь идет о контактном повреждении, связанном с агрессивным воздействием модифицированного пирофосфатного комплекса, обладающего щелочными свойствами, на эпителиальные клетки. Отсутствие системного влияния бисфосфонатов подтверждается низким риском развития эрозивно-язвенных изменений ЖКТ при их парентеральном введении, а при пероральном приеме — тщательным соблюдением мер, направленных на ограничение времени контакта лекарства с внутренней стенкой ЖКТ. Вероятно, преимущественно контактным действием объясняется более низкий риск осложнений при использовании алендроната в виде формы для приема 1 раз в неделю по сравнению с ежедневным приемом. Как известно, подобные меры (парентеральное введение, использование ретардных кишечнорастворимых форм) абсолютно бесполезны в плане снижения «гастротоксичности» лекарств (например, НПВП), оказывающих системное негативное действие на слизистую оболочку [2, 11–13].

Значение локального воздействия подтверждается также существенным различием в частоте ЖКТ-осложнений между оригинальным алендронатом и его генериками. Ведь концентрация действующего вещества в оригинальном препарате и генерике должна быть одинаковой, следовательно, сходным должно быть и системное негативное действие. Отличие между этими лекарственными формами заключается в составе оболочки и иных компонентов таблетки, от которых во многом зависят скорость всасывания, время и степень контакта с поверхностью пищеварительного канала, т. е. локальное влияние на слизистую оболочку ЖКТ. Доказательством этого факта стало ретроспективное исследование [14], в ходе которого проводилось сравнение различных параметров гастроинтестинальной переносимости у 6962 больных, принимавших алендронат по 10 мг ежедневно (оригинальное лекарство и 2 генерика) или оригинальный алендронат по 70 мг в неделю. Оказалось, что потребность в назначении гастропротективных препаратов и проведении диагностической ЭГДС была достоверно меньше у больных, получавших оригинальное средство. Оригинальный препарат в дозе 70 мг/нед демонстрировал наилучший профиль переносимости [14].

Несомненно, что степень локального влияния напрямую зависит и от химических свойств действующего вещества. Так, ризедронат (пиридинилбисфосфонат) при аналогичном способе применения — ежедневный пероральный прием — существенно реже вызывает серьезное повреждение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ по сравнению с алендронатом.

При эндоскопическом исследовании повреждение пищевода, возникшее на фоне приема бисфосфоната, визуализируется в виде одиночных или множественных геморрагических эрозий или язв на фоне выраженной гиперемии и отека слизистой оболочки. При гистологическом анализе определяются десквамация эпителия, острое воспаление с выраженной инфильтрацией мононуклеарными клетками; язвы характеризуются глубоким некротическим повреждением стенки с мощным воспалительным «валом» [13].

Имеются данные, полученные на большом материале (результаты крупного эндоскопического исследования), указывающие на то, что язвы желудка при использовании этих препаратов достоверно реже возникали у пациентов,

инфицированных *H. pylori*. Этот факт можно было бы объяснить повышением концентрации простагландина E2 — важного цитопротективного фактора, синтез которого значительно усиливается у инфицированных больных, однако существенного различия его концентрации в желудочном соке у больных с язвами и без них обнаружить не удалось. В то же время у *H. pylori*-негативных больных с развившимися язвами в желудочном соке отмечались существенно более низкий уровень интерлейкина (ИЛ) 1 $\alpha$ , 8 и более высокая концентрация ИЛ 13. Эти данные свидетельствуют о том, что патогенез бисфосфонат-индуцированных язв достаточно сложен и связан с индивидуальными особенностями резистентности слизистой оболочки, определяемой различными эндо- и экзогенными влияниями и столь же индивидуальными особенностями локальной воспалительной реакции на острое повреждение [15, 16].

Весьма поучительно, что масштабные РКИ и многолетние наблюдательные исследования, в которых оценивались эффективность и безопасность алендроната, не подтвердили существенного повышения риска развития серьезной патологии ЖКТ [7, 8, 17]. Так, в одной из работ, посвященных оценке клинических достоинств этого препарата, приведены данные о его ежедневном непрерывном приеме в течение 10 лет (!), у 247 женщин с постменопаузальным ОП. Число серьезных осложнений, в том числе со стороны ЖКТ, оказалось минимальным, что позволило авторам говорить о весьма благоприятной переносимости алендроната даже при столь длительном применении [18].

В качестве примера РКИ, подтверждающих низкий риск ЖКТ-осложнений при использовании алендроната, можно привести очень крупное ( $n=6459$ ) 3-летнее исследование, в ходе которого оценивали эффективность и безопасность препарата в дозе 5—10 мг/сут. Согласно представленным данным, суммарное число нежелательных явлений со стороны ЖКТ на фоне приема алендроната не отличалась от такового при назначении плацебо — 47,5 и 46,2%. При этом количество опасных гастроинтестинальных осложнений (язвы, кровотечение и перфорация) в лечебной группе оказалось даже чуть ниже — 1,6 и 1,9% соответственно. Правда, несколько больше было пациентов с диагностированным эзофагитом (0,7% против 0,4% при приеме плацебо), но абсолютное число лиц с этой патологией было очень невелико, что сделало данное различие незначимым [19].

Частота осложнений со стороны ЖКТ при использовании алендроната в некоторых РКИ оказывалась несколько большей (порой отличие достигало статистической значимости) по сравнению с плацебо. Так, S. Greenspan и соавт. [20] в течение 12 нед оценивали эффективность и безопасность алендроната в дозе 70 мг/нед по сравнению с плацебо у 450 женщин в постменопаузе. Хотя суммарное число побочных эффектов со стороны ЖКТ было одинаковым (11 и 13%), из-за данных осложнений терапию прерывали чаще в лечебной группе (3% против 1% в группе плацебо). В аналогичном по дизайну и числу больных ( $n=454$ ), но более длительном исследовании [21] к концу 6 мес наблюдения число осложнений на фоне еженедельного приема 70 мг алендроната оказалось достоверно выше по сравнению с таковым при использовании плацебо — 23,7 и 15,3% соответственно ( $p=0,024$ ). В лечебной группе также оказалось больше пациентов, которые прекратили терапию из-за ЖКТ-осложне-

ний (3,3% против 1,8% в группе плацебо), правда, это отличие было статистически недостоверным.

Однако в реальной клинической практике ситуация оказалось иной, и вскоре после начала широкого использования алендроната появилось много спонтанных сообщений о серьезных осложнениях, связанных с развитием патологии пищевода [12, 13, 22, 23]. В 1996 г. опубликованы данные постмаркетингового исследования безопасности алендроната, проведенного в Великобритании. На тот момент, по данным национальной аптечной сети, этот препарат принимали уже 475 тыс. больных. Согласно анализу спонтанных сообщений, осложнения со стороны пищевода были отмечены у 199 пациентов. Если соотнести эти данные с общим числом лиц, получавших препарат, то число осложнений представляется минимальным (0,04%), тем не менее в 22 случаях фигурировало появление язвы пищевода, а в 4 — развитие пищевоного кровотечения и стриктуры [24].

Информация о подобных эпизодах приходила из разных стран, отражая широкую географию применения алендроната и глобальное значение связанных с ним осложнений. Так, норвежские исследователи K. Larsen и соавт. [25] сообщили о 6 случаях серьезного эрозивного эзофагита или язв пищевода у 5 больных, получавших алендронат, и 1 леченного этидронатом. Гастроэнтерологи из Аргентины J. Luciani и соавт. [26] привели данные о 5 женщинах, поступивших в их отделение с выраженным эрозивно-язвенным поражением пищевода (III—IV стадия по Савари—Миллеру), развившимся на фоне приема алендроната. Пакистанские ученые S. Abid и соавт. [27] проанализировали причины развития 92 случаев тяжелого лекарственного эзофагита, которые они наблюдали в клинике г. Карачи. 2 пациента из этой группы погибли вследствие развившихся осложнений. Оказалось, что наиболее частой причиной развития поражения этого органа стал прием НПВП — 41% случаев. Другими причинами были прием антибиотиков тетрациклинового ряда или солей калия. 8 подобных эпизодов (9%) оказалось связано с использованием алендроната.

Британские ученые P. Biswas и соавт. [28] оценили частоту наиболее частых осложнений, которые явились причиной прерывания терапии алендронатом при его использовании в реальной клинической практике. Исследуемую когорту составили 11 916 больных, а материалом для анализа стали данные анализа опросных листов, присланных врачами общей практики, назначавшими этот препарат. Наиболее частыми, естественно, оказались гастроинтестинальные осложнения. Так, частота диспепсических явлений и клинически выраженной патологии верхних отделов ЖКТ, в том числе пищевода, составила 32,2 случая на 1000 пациентов в месяц.

Для уточнения наличия или отсутствия у алендроната значимого повреждающего действия на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ было проведено специальное РКИ [29]. Исследуемую группу составили 515 женщин в постменопаузе, нуждающихся в назначении бисфосфонатов; длительность наблюдения — 2 нед, основной метод оценки переносимости терапии — ЭГДС, которую проводили всем пациенткам до и через 8 и 14 дней после начала приема препаратов. Алендронат назначали в дозе 10 мг ежедневно, при этом строго соблюдалась общеизвестная тактика его «безопасного» использования — больные принимали препарат за 30 мин до завтрака, строго в вертикальном положении, за-

пивая его не менее чем 200 мл воды. Препаратом сравнения служил ризедронат в дозе 5 мг/сут, который также использовали ежедневно. Все пациентки на момент включения в исследование не имели видимых повреждений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ; кроме бисфосфонатов, в течение 2 нед они не принимали других потенциально ulcerогенных средств (НПВП, низкие дозы АСК и др.).

На фоне приема алендроната у 3 пациенток появились язвы пищевода, а у 30 (13,2%) — язвы желудка. В контрольной группе не было ни одной язвы пищевода, а язвы желудка выявлены в 3 раза реже — лишь у 9 (4,2%) обследованных. Любопытно, что жалобы на диспепсию, гастралгии, боли за грудиной и изжогу отмечены у одинакового числа больных в обеих группах (около 10%), причем наличие этих симптомов не коррелировало с тяжестью эндоскопических изменений [29].

Позднее были представлены данные второго эндоскопического исследования, проведенного по аналогичному сценарию, но с несколько большим числом пациентов ( $n=635$ ) и тщательной оценкой дополнительных факторов (инфицированность *H. pylori*), способных повышать риск развития патологии ЖКТ. Через 2 нед наблюдения язвы желудка выявлены у 12,1% больных, получавших алендронат по 10 мг/сут, и у 6,6% больных, которым назначали ризедронат по 5 мг/сут ( $p=0,013$ ). Суммарная выраженность изменений со стороны пищевода и двенадцатиперстной кишки в группах достоверно не различалась. Наличие субъективных симптомов также не влияло на частоту выявления эндоскопических язв [15].

Результаты этих работ представляются вполне однозначными — алендронат действительно способен вызывать серьезное повреждение слизистой оболочки ЖКТ, причем в этом плане он не уступает таким традиционно ulcerогенным лекарствам, как НПВП, а даже превосходит их (учитывая очень короткий период использования НПВП в данной работе).

Многие авторы, которые пишут о достоинствах бисфосфонатов и низком риске ЖКТ-осложнений при их использовании, ориентируясь на результаты длительных РКИ, игнорируют четкие данные этих эндоскопических исследований. Причина расхождения между данными РКИ и реальной клинической практикой достаточно очевидна. Как правило, участниками клинических исследований становятся лица без серьезной сопутствующей патологии (особое внимание обычно уделялось исключению лиц, имевших ранее серьезные гастроинтестинальные осложнения и хронические заболевания ЖКТ) и восприимчивые к терапии. Кроме того, нередко заранее оговаривается список лекарств, которые не следует комбинировать с изучаемым препаратом, поскольку их совместное применение может увеличить риск побочных эффектов. При этом участники РКИ имеют четкие указания относительно применения нового лекарства, а исследователи строго следят за правильным соблюдением инструкций. Для использования бисфосфонатов этот пункт, разумеется, имеет ключевое значение.

В реальной жизни все гораздо сложнее. Большинство нуждающихся в антиостеопоротической терапии — люди пожилого и преклонного возраста с множественными коморбидными заболеваниями. Хроническая патология суставов и позвоночника может затруднить нахождение в вертикальном положении после приема бисфосфоната; сопут-

ствующий прием НПВП и низких доз АСК повышает риск развития патологии ЖКТ, а мнестические нарушения (к сожалению, достаточно частые у таких больных) могут приводить к несоблюдению инструкций. Не следует забывать о высокой частоте (около 10—20%) в современной популяции ГЭРБ — заболевания, столь характерного для пожилого возраста. При этой патологии серьезные нарушения моторики ЖКТ могут приводить к забросу в пищевод содержимого желудка, в котором может оставаться часть препарата, даже через несколько часов после его «правильного» приема.

«Пролить свет» на проблему гастродуоденальных осложнений бисфосфонатов в реальной клинической практике позволяет масштабное популяционное исследование [30], результаты которого были опубликованы в этом году. Авторы оценили выявление патологии пищевода, к которой относили эзофагит, эрозии и язвы пищевода, перфорацию пищевода, а также гастродуоденальных язв у 103 562 пациентов (84,7% женщин, средний возраст  $70,5 \pm 11,4$  года), регулярно принимавших антиостеопоротические препараты с 1996 по 2006 г.

В число исследуемых лекарств вошли 7 бисфосфонатов (алендронат, этидронат, ризедронат, клондронат, ибандронат, памидронат и золедронат), ралоксифен, терипаратид и стронция ранелат. При этом подавляющее число пациентов принимали бисфосфонаты — алендронат (58,2%) и этидронат (38,4%). Контрольную группу (3:1) составили 310 683 лица соответствующего пола и возраста, которым подобные лекарства не назначали.

Оказалось, что использование алендроната, этидроната и ралоксифена достоверно повышает риск развития пищеводных осложнений (ОР соответственно 2,56; 2,17 и 2,8) и гастродуоденальных язв (ОР 2,15; 2,0 и 1,56). Однако авторы выявили интересную закономерность — оказалось, что больные, которым проводилась антиостеопоротическая терапия, имели значительно более высокий риск развития патологии верхних отделов ЖКТ, по сравнению с контролем, еще до назначения соответствующих препаратов. Так, в анамнезе патология пищевода была у 1,9% больных (в контроле — у 1,1%), а гастродуоденальные язвы — у 9,8% (в контроле — у 6,1%). Причину этого явления авторы связывают с наличием у лиц, имеющих диагностированный ОП, различных хронических заболеваний, в том числе ревматических, которые требовали использования иных лекарств, потенциально опасных в плане развития патологии ЖКТ. К ним, естественно, относятся НПВП и ГК; в исследуемой группе их получали 71,1 и 37,4% больных. Тем не менее, даже с учетом данного факта, алендронат и этидронат на популяционном уровне демонстрировали достоверное повышение риска пищеводных и гастродуоденальных осложнений, что четко выделяло их среди других антиостеопоротических средств.

Для повышения безопасности и более удобного использования фирма-производитель предложила новую лекарственную форму алендроната для приема 1 раз в неделю. Новый препарат, содержащий 70 мг действующего вещества, столь же эффективен, а частота осложнения со стороны ЖКТ, по данным РКИ, не превышает аналогичные показатели для старого лекарства, предназначенного для ежедневного применения. Однако эти меры едва ли могут полностью устранить риск развития эрозивно-язвенных изменений, особенно у пациентов с коморбид-

ной патологией ЖКТ. Ведь изменение лекарственной формы не может изменить свойства действующего вещества, которое, к сожалению, оказывает выраженное повреждающее действие [31].

Медикаментозная профилактика ЖКТ-осложнений, связанных с приемом бисфосфонатов, не разработана. Можно думать, что традиционные способы предупреждения лекарственной гастропатии и осложнений ГЭРБ — длительное применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) — могут снизить риск развития язвенно-эрозивного повреждения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Однако, поскольку бисфосфонаты оказывают контактное «коррозионное» действие, едва ли использование гастропротекторов способно полностью устранить эту угрозу, особенно в отношении развития язв пищевода. То же можно сказать и о применении антирефлюксных препаратов (в частности, прокинетики). Конечно, у больных с ГЭРБ, которые вынуждены принимать бисфосфонаты, следует использовать ИПП и прокинетики, поскольку они по крайней мере способны эффективно подавлять основные неприятные симптомы со стороны ЖКТ; но насколько они будут эффективны для профилактики серьезных осложнений, сказать трудно.

Решение проблемы гастроинтестинальной переносимости бисфосфонатов, по-видимому, лежит в иной плоскости. Таким решением может стать использование новых препаратов и лекарственных форм. В этом плане большой интерес представляет ибандронат (азотсодержащий бисфосфонат), фармакологические свойства которого позволяют принимать его перорально 1 раз в месяц. Несомненно, это очень удобно для пациентов и позволяет существенно лучше отслеживать выполнение инструкций по безопасному применению препарата, а также проводить контроль возможных побочных эффектов. Кроме того, имеется лекарственная форма ибандроната для внутривенного введения (инъекции 1 раз в 3 мес); такой метод использования бисфосфонатов позволяет вовсе устранить их локальное действие на слизистую оболочку ЖКТ.

Серьезной проверкой безопасности ибандроната стало РКИ MOBILE. В ходе этого исследования пациентки (1601 женщина) с диагностированным постменопаузальным ОП в течение 2 лет получали ибандронат перорально в виде 4 режимов: 2,5 мг ежедневно; 50 мг + 50 мг (2 последовательных дня) ежемесячно; 100 или 150 мг ежемесячно. Оставляя за рамками настоящего обзора вопросы эффективности, рассмотрим проблему побочных эффектов ибандроната, связанных с ЖКТ. Суммарно гастроинтестинальные осложнения возникли у 22,8; 19,9; 25,8 и 22,5% больных, получавших ибандронат в указанных дозах. При этом серьезных осложнений со стороны ЖКТ было немного — 2 случая язвы желудка, по 1 случаю язвы двенадцатиперстной кишки и эрозивного дуоденита и 3 случая кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Самым важным результатом данной работы можно считать то, что даже ежедневный пероральный прием ибандроната не приводил к существенному увеличению частоты ЖКТ-осложнений и развитию опасной патологии пищевода [32].

Вопрос о прямом («head-to-head») сравнении эффективности и безопасности ибандроната 150 мг/мес и алендроната 70 мг/нед представлялся вполне закономерным и актуальным. Для его решения проведено 12-месячное исследование

доказано MOTION, в котором участвовало 1760 женщин 55—88 лет в постменопаузе с установленным на основании денситометрии ОП. Параметрами оценки стали частота остеопоротических переломов, динамика концентрации маркеров костной резорбции, в частности, С-телопептида  $\alpha$ -цепи коллагена 1-го типа, показателей минеральной плотности кости в области поясничного отдела позвоночника и бедра и, конечно, переносимость терапии.

Оказалось, что эффективность (по всем названным параметрам) у ибандроната и алендроната была практически равной — в частности, число переломов костей за период наблюдения составило 2,1 и 2,0% соответственно. Побочные эффекты со стороны ЖКТ были отмечены у 30,3% больных, получавших ибандронат, и у 29,1% лиц контрольной группы, т. е. суммарная переносимость двух бисфосфонатов фактически не различалась. Число больных, прекративших прием этих препаратов вследствие лекарственных осложнений, на фоне приема ибандроната оказалось чуть больше (5,0%), чем при приеме алендроната (4,7%). Однако осложнения со стороны ЖКТ несколько чаще стали причиной отмены терапии у пациентов, принимавших алендронат (2,4% против 2,1% на фоне приема ибандроната).

При этом угрожающие жизни осложнения возникли лишь у 4 больных, получавших ибандронат: у 2 — ректальные кровотечения, у 1 — язва желудка и у 1 — эрозивный гастрит. При приеме алендроната подобные осложнения отмечены у 8 пациентов (в 2 раза чаще) и включали кровотечение из верхних отделов ЖКТ, тонкой кишки и язву пищевода [33].

Перспективы использования ибандроната как препарата выбора при наличии гастродуоденальной патологии показывает исследование переносимости ибандроната у 545 пациенток с ОП и остеопенией, ранее получавших алендронат или ризедронат, но вынужденных прервать прием этих препаратов из-за возникших проблем со стороны ЖКТ [34]. Все участники были переведены на использование ибандроната; при этом оригинальный план исследования предполагал свободный выбор лекарственной формы препарата — или ежемесячный прием 150 мг перорально, или внутривенное введение 3 мг 1 раз в 3 мес. Первый путь избрали 149, а второй — 346 пациенток. Период наблюдения составил 12 мес; суммарно 69,7% больных оказались приверженными терапии пероральным ибандронатом, 82,9% — его внутривенной формой. При этом 11 больных первой подгруппы перешли на внутривенное введение препарата (в основном из-за гастродуоденальной непереносимости), а 16 больных второй подгруппы — на пероральный прием. Серьезных осложнений было немного, в основном инфекции (у 3% больных, получавших ибандронат внутривенно). У существенной части пациенток периодически возникали те или иные симптомы со стороны ЖКТ: у 51,0% — при пероральном приеме и у 38,3% — при внутривенном введении, однако выраженность их в подавляющем большинстве случаев была умеренной или слабой. При этом более 75% пациенток на фоне использования ибандроната отметили улучшение состояния ЖКТ по сравнению с исходным уровнем. Серьезное ЖКТ-осложнение — мелена — развилось лишь у 1 пациентки. Таким образом, применение ибандроната позволяло с успехом продолжать антиостеопоротическую терапию у больных с непереносимостью других бисфосфонатов.

Конечно, необходимы хорошо организованные исследования, в которых проводилась бы сравнительная оценка влияния различных лекарственных форм ибандроната на состояние ЖКТ, основанная на систематическом эндоскопическом контроле. Наибольший интерес представляло бы включение в данную работу пациентов с ГЭРБ, имеющих повышенный риск пищеводных осложнений.

В заключение следует отметить, что возможность развития побочных эффектов, связанных с ЖКТ, не должна ограничивать использование такого ценного класса лекар-

ственных препаратов, как бисфосфонаты. Тщательный учет факторов риска при их назначении, четкие инструкции по правильному применению и своевременный контроль за состоянием больных позволяют существенно уменьшить риск подобных осложнений. Появление на фармакологическом рынке новых препаратов из этой группы и новых лекарственных форм для внутривенного введения дает возможность использовать бисфосфонаты даже в тех случаях, когда опасность развития ЖКТ-осложнений очень высока, в том числе при исходной патологии пищевода.

#### ЖКТ-осложнения бисфосфонатов:

- бисфосфонаты способны оказывать локальное (несистемное) повреждающее действие на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ;
- различные неприятные симптомы со стороны ЖКТ (диспепсия, гастралгии, изжога и др.) на фоне перорального приема бисфосфонатов возникают примерно у 20% больных и у 1–5% становятся причиной отмены терапии;
- клинические исследования не демонстрируют достоверного различия в частоте серьезных ЖКТ-осложнений между бисфосфонатами и плацебо. Однако имеется большое число спонтанных сообщений, указывающих на возможность развития опасной патологии (язв пищевода) у больных, получающих определенные препараты из этой группы (алендронат). Эпидемиологические данные также подтверждают повышенный риск подобных осложнений при использовании алендроната;
- по данным масштабных эндоскопических исследований, прием алендроната 10 мг/сут ежедневно в течение 2 нед приводил к развитию язв желудка более чем у 10% пациентов; у отдельных пациентов также было отмечено развитие язв пищевода;
- соблюдение стандартных правил приема бисфосфонатов — прием лекарства натощак с большим количеством (200 мл) воды, нахождение не менее 1 ч в вертикальном положении — позволяют существенно снизить риск развития патологии ЖКТ;
- использование пероральных бисфосфонатов с возможностью более редкого приема (например, ибандронат 150 мг/мес) или парентерального (внутривенное) введение позволяет существенно повысить безопасность терапии. Именно эти лекарственные формы следует использовать у больных с соответствующими факторами риска.

#### Факторы риска развития бисфосфонат-ассоциированного эзофагита

- ГЭРБ, особенно при наличии осложнений (эрозивный эзофагит, пищевод Барретта);
- наличие интеллектуально-мнестических нарушений, затрудняющих выполнение рекомендаций по безопасному применению бисфосфонатов;
- выраженное нарушение функции опорно-двигательного аппарата, препятствующее длительному нахождению в вертикальном положении после приема лекарства;
- данные анамнеза о развитии ЖКТ-осложнений на фоне приема бисфосфонатов;
- сопутствующий прием лекарств, оказывающих негативное влияние на слизистую оболочку пищевода (НПВП, низкие дозы АСК, соли калия, антибиотики из группы тетрациклинов и др.).

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Parfitt J., Driman D. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. *Hum Pathol* 2007;38:527–36.
2. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;167 с.
3. Yeomans N., Lanas A., Labenz J. et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2008;103(10):2465–73.
4. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ, 2003;10–53.
5. Торопцова Н.В. Остеопороз: роль алендроната в лечении и профилактике заболевания. *Consilium medicum* 2008;10(5):12–7.
6. Bock O. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis — optimizing of efficacy in clinical practice. *Clin Intervent Aging* 2008;3(2):279–97.
7. Iwamoto J., Takeda T., Sato Y. Efficacy and safety of alendronate and risedronate for postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2006;22(5):919–28.
8. Black D., Thompson D., Bauer D. et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. *Fit research group. J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118–24.
9. Papapetrou P. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones* 2009;8(2):96–110.
10. Higuchi D., Sugawa C., Shah S. et al. Etiology, treatment, and outcome of esophageal ulcers: a 10-year experience in an urban emergency hospital. *Gastrointest Surg* 2003;7(7):836–42.
11. Graham D. What the gastroenterologist should know about the gastrointestinal safety profiles of bisphosphonates. *Dig Dis Sci* 2002;47(8):1665–78.
12. Valean S., Petrescu M., Catinean A. et al. Pill esophagitis. *Rom J Gastroenterol* 2005;14(2):159–63.
13. Fernandes P., Pires M., Gouvea A. Ulcerative esophagitis associated with the use of

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

alendronate sodium: histopathological and endoscopic features. *Arq Gastroenterol* 2002;39(3):173–6.

14. Halkin H., Dushenat M., Silverman B. et al. Brand versus generic alendronate: gastrointestinal effects measured by resource utilization. *Ann Pharmacother* 2007;41(1):29–34.

15. Thomson A., Marshall J., Hunt R. et al. 14 day endoscopy study comparing risedronate and alendronate in postmenopausal women stratified by *Helicobacter pylori* status. *J Rheumatol* 2002;29(9):1965–74.

16. Thomson A., Appleman S., Keelan M. et al. Role of gastric mucosal and gastric juice cytokine concentrations in development of bisphosphonate damage to gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 2003;48(2):308–14.

17. Delmas P. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:462–6.

18. Bone H., Hosking D., Devogelaer J. et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350(12):1189–99.

19. Bauer D., Black D., Ensrud K. et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Arch Intern Med* 2000;160(4):517–25.

20. 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 Clin*

*Proc* 2002;77(10):1044–52.

21. Cryer B., Binkley N., Simonelli C. et al. A randomized, placebo-controlled, 6-month study of once-weekly alendronate oral solution for postmenopausal osteoporosis. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3(3):127–36.

22. Girelli C., Reguzzoni G., Rocca F. Alendronate-induced esophagitis. A report of 2 cases. *Recenti Prog Med* 1997;88(5):223–5.

23. Toth E., Fork F., Lindelöw K. et al. Alendronate-induced severe esophagitis. A rare and severe reversible side-effect illustrated by three case reports. *Lakartidningen* 1998;95(35):3676–80.

24. de Groen P., Lubbe D., Hirsch L. et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016–21.

25. Larsen K., Stray N., Engh V., Sandnes D. Esophageal lesions associated with diphosphonates. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;120:2397–9.

26. Luciani J., Pigatto V., Naves A. et al. Esophagitis associated with use of alendronate in 5 postmenopausal patients. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2001;31(2):59–63.

27. Abid S., Mumtaz K., Jafri W. et al. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. *Endoscopy* 2005;37:740–4.

28. Biswas P., Wilton L., Shakir S. Pharmacovigilance study of alendronate in England. *Osteoporos Int* 2003;14:507–14.

29. Lanza F., Hunt R., Thomson A. et al.

Endoscopic Comparison of Esophageal and Gastrointestinal Effects of Risedronate and Alendronate in Postmenopausal Women. *Gastroenterology* 2000;119:631–8.

30. Vestergaard P., Schwartz K., Pinholt E. et al. Gastric and esophagus events before and during treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2010;86(2):110–5.

31. Rizzoli R., Greenspan S., Bone G. et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17:1988–96.

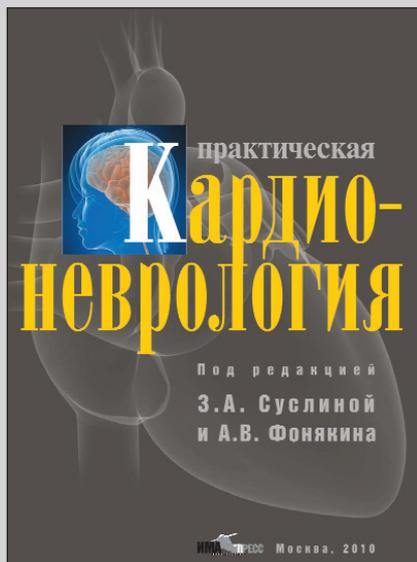
32. Reginster J., Adami S., Lakatos P. et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:654–61.

33. Emkey R., Delmas P., Bolognese M. et al. Efficacy and Tolerability of Once-Monthly Oral Ibandronate (150 mg) and Once-Weekly Oral Alendronate (70 mg): Additional Results From the Monthly Oral Therapy With Ibandronate for Osteoporosis Intervention (MOTION) Study. *Clin Ther* 2009;34(4):751–61.

34. Lewiecki E., Babbitt A., Piziak V. et al. Adherence to and Gastrointestinal Tolerability of Monthly Oral or Quarterly Intravenous Ibandronate Therapy in Women with Previous Intolerance to Oral Bisphosphonates: A 12-Month, Open-Label, Prospective Evaluation. *Clin Ther* 2008;30(4):605–21.

## Н О В Ы Е К Н И Г И

В издательстве «ИМА-ПРЕСС» вышла книга  
«Клинические рекомендации. практическая кардионеврология»  
под редакцией акад. З.А. Суслиной и проф. А.В. Фоякина.



Монография посвящена актуальному направлению современной медицины — кардионеврологии. Систематизированы основные научно-практические разделы кардионеврологии, отражающие тесную взаимосвязь мозга и сердца на всех этапах сердечно-сосудистого континуума — от факторов риска до тяжелых церебральных и кардиальных осложнений. Рассмотрены современные стратегии первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, базирующиеся на единстве общетерапевтических подходов. На основе мировых данных и результатов собственных исследований детально представлены вопросы патогенеза кардиогенных инсультов. Проанализированы клинические и инструментальные проявления цереброкардиального синдрома и уточнены особенности антигипертензивной, антиаритмической и антиангинальной терапии в остром периоде инсульта. Впервые продемонстрированы оригинальные данные о взаимосвязи цереброгенных кардиальных нарушений, особенностей очагового церебрального поражения, хронической кардиальной патологии и неврологической динамики в остром периоде ишемического инсульта. Особое внимание уделено состоянию сердечной деятельности при хронических формах цереброваскулярной патологии, на основании авторских разработок продемонстрирована общность кардиocereбральных патогенетических процессов. В разделе, посвященном хирургическим методам

лечения, рассмотрена проблема защиты мозга при операциях на открытом сердце, а также профилактики кардиальных нарушений, связанных с проведением реконструктивных вмешательств на артериях головы. Отдельная глава посвящена актуальным вопросам определения, классификации, диагностики и лечения синкопальных состояний.

Книга адресована врачам различных специальностей — неврологам, терапевтам, кардиологам, сердечно-сосудистым хирургам, специалистам по рентгенохирургическим методам исследования и лечения заболеваний сердца и сосудов, функциональной и ультразвуковой диагностике.

Заказ книг по телефону: 8 (495) 941 9961.